

MARIA LÚCIA DE PAULA LEITE KRAFT

**FATORES ASSOCIADOS COM A RESPOSTA
À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM
MULHERES COM CARCINOMA MAMÁRIO
LOCALMENTE AVANÇADO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA

**UNICAMP
2001**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Kraft, Maria Lúcia de Paula Leite

K855f

Fatores associados com a resposta à quimioterapia neo-adjuvante em mulheres com carcinoma mamário localmente avançado / Maria Lúcia de Paula Leite Kraft. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador: Luiz Carlos Teixeira

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mama – Câncer. 2. Quimioterapia. I. Luiz Carlos Teixeira. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: MARIA LÚCIA DE PAULA LEITE KRAFT

Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 24/08/2001

Dedico esta tese...

... ao meu marido, Ricardo

... aos meus pais, José Ignácio e Benedicta

... às minhas filhas, Maria Beatriz e Maria Regina

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira, responsável pela minha formação em Oncologia Clínica, especialmente pela confiança, dedicação e orientação neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli pela valiosa contribuição à minha formação em Mastologia.

À Profa. Dra. Julia Yoriko Shinzato, que muito contribuiu para o meu aperfeiçoamento nesta especialidade e estímulo durante a elaboração deste estudo.

À Profa. Dra. Kazue Panetta, Dra. Yara A. C. N. Teixeira e Dra. Jolanda P. Sobral, pela amizade, incentivo e apoio.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto e Profa. Dra. Sophie M. F. Derchain, pela amizade e colaboração durante a elaboração desta dissertação.

À Nilvana Gomes Felipe Carmo e Mário César Boro, pelo auxílio na utilização dos recursos em informática e prestimosa assistência aos médicos da área de Oncologia.

Ao estatístico Edson Z. Martinez, pela presteza e competência na realização da análise dos dados.

Aos amigos e colaboradores da ASTEC, pela competente assessoria técnica na estruturação e revisão deste trabalho.

A todos os meus colegas e amigos do CAISM – UNICAMP.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	19
2. Objetivos	29
2.1. Objetivo geral	29
2.2. Objetivos específicos	29
3. Sujeitos e Métodos	31
3.1. Desenho do estudo	31
3.2. Casuística	31
3.3. Tamanho amostral	32
3.4. Critérios de Inclusão e Exclusão	33
3.5. Variáveis	34
3.6. Coleta de Dados, Processamento e Estatística	38
3.7. Aspectos Éticos	40
4. Resultados	41
4.1. Resposta clínica loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante na amostra global e segundo estádios III _A e III _B	41
4.2. Resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo a idade e o estado menopausal	43
4.3. Resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo a estimativa da área tumoral inicial e o estado linfonodal axilar inicial	45
4.4. Resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo o grau histológico, grau nuclear e a positividade ou não do receptor hormonal	47
4.5. Resposta clínica à quimioterapia segundo a dose administrada do esquema, da antraciclina e o número de ciclos aplicados	49
4.6. Concordância entre a resposta clínica loco-regional e o achado anatomopatológico	51
5. Discussão	55
6. Conclusões	71
7. Referências Bibliográficas	73
8. Bibliografia de Normatizações	97
9. Anexos	99
9.1. ANEXO 1	99
9.2. ANEXO 2	101
9.3. ANEXO 3	103
9.4. ANEXO 4	105
9.5. ANEXO 5	109
9.6. ANEXO 6	111
9.7. ANEXO 7	113
9.8. ANEXO 8	115
9.9. ANEXO 9	119
9.10. ANEXO 10	121

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AC	Doxorrubicina, Ciclofosfamida
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASTEC	Assessoria Técnica e Científica
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DP	Desvio-Padrão
DTG	Departamento de Tocoginecologia
Ec	Estádio Clínico
et al.	e outros
FAC	5-Fluorouracil, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GH	Grau Histológico
GN	Grau Nuclear
HE	Hematoxilina e Eosina
IHQ	Imuno-Histoquímica
LN	Linfonodo (s)

m²	Metro (s) Quadrado (s)
MC	Mitoxantrona, Ciclofosfamida
Mg	Miligrama (s)
mm²	Milímetro (s) Quadrado (s)
N	Número de Casos
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast Project</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Significância Estatística
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de Estrógeno
RP	Receptor de Progesterona
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	<i>World Health Organization</i>
?	Erro Tipo I
β	Erro Tipo II

Lista de Tabelas

		Pag
Tabela 1	Distribuição das pacientes segundo a resposta tumoral clínica à quimioterapia neo-adjuvante	23
Tabela 2_A	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B	24
Tabela 2_B	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo o estágio clínico III _A e III _B	25
Tabela 3	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo a idade	26
Tabela 4	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo a faixa etária	27
Tabela 5	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo o estado menopausal	27
Tabela 6	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B conforme a estimativa de área tumoral inicial	28
Tabela 6_A	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A de acordo com a área tumoral inicial estimada	29
Tabela 7	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo estado linfonodal	30

Tabela 8	Fatores correlacionados com a resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estágio III	31
Tabela 9	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estágio III segundo a positividade ou não do receptor hormonal	32
Tabela 10	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo a dose aplicada, em porcentagem, do esquema	33
Tabela 11	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo a porcentagem da dose aplicada da antraciclina	34
Tabela 11_A	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estádios III _A e III _B segundo a porcentagem da antraciclina aplicada	34
Tabela 12	Resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante em pacientes portadoras de carcinoma de mama estágio III segundo o número de ciclos administrados	35
Tabela 13	Concordância entre a área total tumoral estimada pós-quimioterapia neo-adjuvante e o achado anatomopatológico	36
Tabela 14	Concordância entre a área tumoral estimada pós-quimioterapia neo-adjuvante e o achado anatomopatológico na mama	37
Tabela 15	Concordância entre a área tumoral estimada dos linfonodos axilares pós-quimioterapia neo-adjuvante e o achado anatomopatológico	38

Resumo

O presente estudo visou a avaliar fatores clínicos e patológicos que poderiam estar relacionados com a resposta loco-regional à quimioterapia em mulheres com carcinoma de mama localmente avançado. Foram analisados os prontuários de 106 mulheres portadoras de carcinoma de mama estágio III tratadas no Ambulatório de Oncologia Clínica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1996 a outubro de 2000 com seguimento clínico até março de 2001. Realizou-se análise univariada e regressão logística correlacionando as variáveis estudadas com a resposta tumoral. Os resultados mostraram que a quimioterapia neo-adjuvante proporcionou resposta clínica loco-regional em 50,9% das pacientes com doença estágio III, sendo esta mais evidente no estágio III_A, e resposta patológica completa em 7,84% dos casos. A idade, o estado menopausal, o grau nuclear, o grau histológico, a positividade ou não do receptor hormonal, o comprometimento linfonodal axilar inicial, a dose do antiblástico e a utilização de até três ciclos ou mais de quimioterapia não influenciaram significativamente na resposta loco-regional na neo-adjuvância. Porém, esta foi significativamente mais eficaz em mulheres com tumores menores no estágio III_A. Houve uma moderada concordância entre o tamanho tumoral avaliado através do exame clínico pós-quimioterapia e o encontrado no anatomopatológico.

Summary

The purpose of this study was to evaluate clinical and pathologic predictors of response to neoadjuvant chemotherapy. We analysed the medical record of 106 patients with disease stage III treated with systemic chemotherapy at the Breast Disease Out Patient Clinic of University of Campinas, from January 1996 to October 2000, with follow up until March 2001. Initially, it was done an univariate analysis for a description of the relationship between the independent variables with the response to chemotherapy, and later, a regression logistic model was used for a multivariate overview of these association. The results showed that this procedure promoted major objective regression in primary tumor volume and enlarged regional lymph nodes in 50,9% of patients, principally in disease stage III_A, and pathologic complete remission in 7,84%. Age, menopausal status, nuclear grade, histologic grade, estrogen and progesterone receptors status, axillary lymph node involvement, drug doses and three or more cycles of chemotherapy didn't significantly associate with tumor response. However, the initial tumor size was a significant predictive factor of response to chemotherapy in disease stage III_A. A moderate agreeable was observed between the evaluation of tumor size through clinical examination after chemotherapy and the real pathological measure.

1. Introdução

O carcinoma mamário localmente avançado inclui tumores maiores que 5cm com ou sem metástase linfonodal axilar, ou tumores de qualquer tamanho com extensa invasão da axila e/ou envolvimento da pele e/ou parede torácica e/ou linfonodos da cadeia mamária interna. Para considerar-se uma neoplasia como localmente avançada é necessário que o tumor seja irressecável e sem metástases a distância. De uma maneira geral são considerados carcinomas localmente avançados os tumores estágio III (AJCC, 1997; UICC, 1998; HORTOBAGYI, SINGLETARY, STROM, 2000).

Historicamente, o carcinoma localmente avançado incluía todas as subcategorias do estágio III e também as metástases para a região supraclavicular (HAAGENSEN & STOUT, 1943), caracterizando um grupo de mau prognóstico (ZUCALI et al., 1976; PEREZ et al., 1994a).

O carcinoma inflamatório é usualmente incluído nesse grupo, embora tenha características histológicas, padrão de crescimento e prognóstico diferentes dos não inflamatórios (MEYER, DOCKERTY, HARRINGTON, 1948; LUCAS &

PEREZ-MESA, 1978; LEVINE et al., 1985; SHERRY et al., 1985; JAIYESIMI, BUZDAR, HORTOBAGYI, 1992; PEREZ et al., 1994b). Caracteriza-se por endurecimento difuso e intenso da pele com borda erisipelóide, geralmente sem massa subjacente, cuja biópsia revela invasão dos vasos linfáticos da derme, e sua agressividade e comportamento biológico já foram extensamente descritos (LEE & TANNENBAUM, 1924; HAAGENSEN, 1986a; JAIYESIMI et al., 1992 ; CHANG et al., 1998).

O desenvolvimento de tratamentos neo-adjuvantes mais eficazes ampliou o conceito de carcinoma localmente avançado, considerando a relação entre tamanho do tumor e tamanho da mama. Assim, muitas neoplasias estágio II podem ser consideradas como localmente avançadas por necessitarem da mastectomia (BONADONNA et al., 1990; MAURIAC et al., 1991).

Historicamente, o tratamento das pacientes com neoplasia de mama localmente avançada e tecnicamente ressecáveis, incluindo o carcinoma inflamatório, era cirúrgico mas com alta taxa de recidiva. Durante muitas décadas a mastectomia radical à Halsted foi o tratamento de escolha (HAAGENSEN, 1986b); aliás, a cirurgia foi sistematizada especificamente para dar um controle eficaz para as pacientes com neoplasia localmente avançada. Os critérios de inoperabilidade (irressecabilidade) dessas neoplasias são: edema extenso da pele da mama, nódulos tumorais satélites cutâneos, carcinoma inflamatório, nódulos intercostais ou para-esternais, metástases linfonodais supraclaviculares, edema de braço, metástases a distância e dois ou mais dos seguintes sinais como ulceração de pele, edema cutâneo limitado, fixação do tumor à parede torácica, linfonodos

axilares com 2,5cm ou mais de diâmetro e fixação dos mesmos à pele ou às estruturas profundas da axila (HAAGENSEN & STOUT,1943).

Desde Halsted, várias publicações relatando experiências com mastectomia, radioterapia e a combinação de mastectomia com radioterapia demonstraram a ineficácia destes tratamentos. Uma revisão detalhada destes estudos mostrou que a maior parte das pacientes morreu por metástases a distância e que apesar de controlar localmente a doença, a combinação de mastectomia e radioterapia não alterou a sobrevida (ARNOLD & LENISCK, 1979; SWAIN & LIPPMAN, 1994).

Em virtude da baixa taxa de sobrevida, de 21% em 10 anos com mastectomia radical (FRACCHIA, EVANS, EISENBERG, 1980), estudos clínicos com radioterapia exclusiva de baixa e alta voltagens desenvolveram-se, alguns evidenciando resultados semelhantes aos obtidos com a cirurgia (BACLESSE, 1949;1965), outros mostrando sobrevidas semelhantes e maior controle local dose-dependente, porém com efeitos colaterais de maior gravidade como fibrose e necrose da mama, linfedema de braço e neuropatia do plexo braquial (BOUCHARD, 1965; GUTTMANN, 1967; GOLDING, 1976; ZUCALI et al., 1976; RUBENS et al., 1977; BRUCKMAN et al., 1979; SPANOS, MONTAGUE, FLETCHER, 1980; HARRIS et al., 1983; MONTAGUE & FLETCHER, 1985; SHELDON et al., 1987; SWAIN & LIPPMAN, 1994).

Pacientes, tratadas inicialmente por radioterapia primária e que apresentaram remissão clínica completa (30%), foram posteriormente submetidas

à mastectomia, evidenciando-se que apenas 10% não tinham tumor residual na mama e nos linfonodos axilares. Esses resultados demonstram falha no controle local da doença com irradiação exclusiva (ZUCALI et al., 1976).

Contudo, ambas as modalidades de terapia local não afetam significativamente o tempo de sobrevida, sugerindo que as pacientes com doença localmente avançada já tenham micrometástases sistêmicas quando do diagnóstico. Portanto, a terapia local, isoladamente, não é suficiente para curar a maioria das pacientes com esta doença (ZUCALI et al., 1976; RUBENS et al., 1977; BEDVINEK et al., 1982; TOWNSEND, ABSTON, FISH, 1985).

Com os conhecimentos obtidos, a partir da década de 60, sobre a cinética do crescimento tumoral, atuação das drogas antitumorais e o comportamento biológico das neoplasias, iniciam-se, a partir dos anos 70, ensaios clínicos com o uso da quimioterapia primária ou neo-adjuvante, com o intuito de melhorar o controle local da doença e prolongar a sobrevida desse grupo de pacientes (SKIPPER, 1971; SCHABEL, 1975; GOLDIE & COLDMAN, 1979;1983; FISHER, GUNDUZ, SAFFER, 1983; FORREST et al., 1986; NORTON & SIMON, 1986; SURBONE & NORTON, 1994; HORTOBAGYI, 1994; FISHER & MAMOUNAS, 1995).

As vantagens da quimioterapia neo-adjuvante são: reduzir massa tumoral proporcionando diminuição da extensão da cirurgia e dos campos de radioterapia, tornando tumores irressecáveis em ressecáveis; atuar na doença metastática microscópica; aplicar a quimioterapia em pacientes com melhores condições

físicas e, portanto, mais aptos a suportar os efeitos colaterais; utilizar tal tratamento quando o aporte sangüíneo para o tumor ainda não foi alterado pela radioterapia e/ou cirurgia; e testar a sensibilidade do quimioterápico em um modelo *in vivo*, no momento em que a doença ainda é mensurável (HORTOBAGYI, 1994; FISHER & MAMOUNAS, 1995; HORTOBAGYI et al., 2000; DICKSON & LIPPMAN, 2001). Desde então, vários estudos clínicos têm sido publicados, todos eles mostrando a eficácia da quimioterapia como a primeira abordagem nesse grupo de pacientes (De LENA et al., 1978; 1981; RUBENS et al., 1980; HORTOBAGYI et al., 1983; HORTOBAGYI, 1994; HORTOBAGYI et al., 2000).

Os primeiros ensaios clínicos com quimioterapia neo-adjuvante ocorreram no início da década de 70, obtendo-se uma resposta objetiva em cerca de 80% dos casos e uma sobrevida de 52% em três anos, considerando que a utilização da quimioterapia seguida da radioterapia é melhor do que o uso isolado da radioterapia (De LENA et al., 1978; RUBENS et al., 1980). Outros estudos com quimioterapia primária e posterior radioterapia ou cirurgia demonstraram redução do volume tumoral maior que 50% em 60% a 80% dos casos, tanto na mama como nos linfonodos axilares. Cerca de 70% das pacientes apresentaram mudança de estadiamento e tiveram sobrevida em torno de 55% em cinco anos (RUBENS et al., 1980; HORTOBAGYI et al., 1983; PERLOFF & LESNICK, 1982; PERLOFF et al., 1988). Assim, a quimioterapia como tratamento primário firmou-se como escolha inicial para as mulheres com carcinoma de mama localmente avançado, embora, ainda não esteja claro qual o melhor tratamento loco-regional após a quimioterapia, se cirurgia ou radioterapia ou ambas as

modalidades (De LENA et al., 1981; HORTOBAGYI, 1994; DICKSON & LIPPMAN, 2001). A terapia local não afeta a sobrevida mas apenas o controle loco-regional da doença, que é melhor quando da utilização dos dois procedimentos (HORTOBAGYI et al., 2000).

Uma grande variedade de esquemas quimioterápicos têm sido utilizados como tratamento primário, contendo a maioria deles, a doxorubicina. Esses, geralmente, produzem uma taxa de resposta satisfatória em pelos menos 2/3 das pacientes, com remissão local clínica completa em torno de 20% e patológica de 3% a 16%. Esta resposta loco-regional é similar em todos os sítios envolvidos pelo tumor; isto é, mama e axila e, conseqüentemente, deva ter um efeito semelhante nas micrometástases a distância (FISHER & MAMOUNAS, 1995; FISHER et al., 1997; HORTOBAGYI et al., 2000; DICKSON & LIPPMAN, 2001). Todavia, ainda não há evidência sobre qual a melhor associação com a doxorubicina e qual a dose realmente efetiva. Até o momento, apesar do curto seguimento clínico, esquemas com altas doses de drogas não têm demonstrado melhora significativa na sobrevida das pacientes com carcinoma de mama localmente avançado (AYASH et al., 1998; RODENLUIS et al., 1998; HORTOBAGYI et al., 2000; DICKSON & LIPPMAN, 2001).

Quanto ao carcinoma inflamatório, considerado uma doença letal, o uso da quimioterapia como primeira abordagem terapêutica resultou em redução tumoral maior que 50%, em torno de 60% a 80% dos casos, dados semelhantes aos obtidos com carcinoma não inflamatório, e uma sobrevida em cinco anos de

30% a 50%, o que mudou a história natural desta doença (De LENA et al., 1978; JACQUILLAT et al., 1988; 1990; HORTOBAGYI et al., 2000).

Assim, a quimioterapia neo-adjuvante permite um controle local satisfatório da doença, diminui a extensão da cirurgia e da radioterapia, permite observar a resposta ao tratamento *in vivo*, possibilitando a mudança das drogas nos casos de tumores que não respondem ao tratamento inicial (HORTOBAGYI, 1994; DICKSON & LIPPMAN, 2001).

Além disso, a utilização precoce da quimioterapia poderia eliminar possíveis micrometástases já existentes no momento do diagnóstico, proporcionando uma maior sobrevida livre da doença. Como a resposta completa à quimioterapia reflete a sensibilidade das células às drogas, provavelmente sítios ocultos de metástases a distância deveriam responder da mesma maneira, o que aumentaria a sobrevida (McCREADY et al., 1989; BONADONNA et al., 1991; 1998; FISHER & MAMOUNAS, 1995; HORTOBAGYI et al., 1995; KUERER et al., 1998; 1999).

Estudos citogenéticos têm indicado que as células tumorais presentes nos linfonodos são clones derivados do tumor primário, presumindo-se que somente algumas células do tumor primário adquirem a capacidade de metastizar (TEIXEIRA et al., 1996; KUUKASJÄRVI et al., 1997). As diferenças genéticas observadas nas células do tumor primário e dos linfonodos comprometidos podem sugerir que estas células neoplásicas tenham diferentes sensibilidades à quimioterapia, e que a terapia sistêmica que proporcionasse melhor resposta nos gânglios linfáticos poderia ter maior impacto na sobrevida

livre de doença a distância. Entretanto, os resultados quanto à sobrevida livre de doença têm sido similares, tanto nos casos com resposta patológica completa na mama como nos linfonodos axilares (KUERER et al., 1999).

Há poucos estudos publicados sobre a evolução da doença em pacientes que tiveram resposta patológica completa, tanto na mama como nos linfonodos axilares após quimioterapia neo-adjuvante, porém essas pacientes apresentam melhor sobrevida em relação às que não responderam ao tratamento (FELDMAN et al., 1986; BONADONA et al., 1998; FISHER et al., 1997; 1998; KUERER et al., 1998;1999). Também são poucos os estudos correlacionando fatores clínicos e patológicos com a resposta à quimioterapia. A identificação de marcadores biológicos que possam avaliar o prognóstico e prever a resposta ao tratamento, permitirá no futuro, a seleção de esquemas quimioterápicos mais efetivos (MERKEL & OSBORNE, 1989; CLARK, 2000; WOLF & DAVIDSON, 2000). Aparentemente, tumores de menor volume e pouco diferenciados são mais sensíveis à quimioterapia primária pois apresentam maior fração de proliferação, proporcionando maior eficácia das drogas antitumorais, resultando em significativa redução tumoral local e prolongamento das sobrevidas (SMITH, 1991; BONADONNA & VERONESI, 1991; FORREST & ANDERSON, 1991; FISHER & WICKERHAM, 1991; MAKRIS et al., 1997; KUERER et al., 1999).

A presença de receptores hormonais correlaciona-se com prognóstico favorável, além de ser um fator preditivo da resposta ao tratamento hormonal (McGUIRE, 1988; OSBORNE et al., 1980; RAVDIN et al., 1992; ELLEDGE & FUQUA, 2000). Tumores sem receptor para estrógeno apresentam uma alta taxa

de proliferação celular, o que faz supor uma resposta maior à quimioterapia, embora tal correlação ainda não esteja totalmente definida (LIPPMAN et al., 1978; MAKRIS et al., 1997; BONADONA et al., 1998; KUERER et al., 1999).

Sabendo que a quimioterapia faz parte do tratamento do carcinoma de mama localmente avançado, promovendo significativa redução tumoral para posterior tratamento cirúrgico além de melhorar a sobrevida das pacientes, faz-se necessário avaliar possíveis fatores clínicos e/ou patológicos que poderiam estar correlacionados com a resposta ao tratamento sistêmico, visando a selecionar pacientes e esquemas antitumorais mais efetivos.

Assim, o presente estudo propõe-se a avaliar os fatores preditivos de resposta à quimioterapia neo-adjuvante nas pacientes portadoras de carcinomas localmente avançados e tratadas de acordo com os protocolos de tratamento desenvolvidos no Setor de Oncologia Clínica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de janeiro de 1996 a outubro de 2000.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar os fatores associados com a resposta loco-regional em mulheres portadoras de carcinoma mamário localmente avançado estágio clínico III tratadas com quimioterapia neo-adjuvante.

2.2. Objetivos específicos

- 1.** Avaliar a resposta clínica loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante na doença estádios III_A e III_B.
- 2.** Avaliar a correlação entre a idade e o estado menopausal das pacientes e a resposta clínica loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante.
- 3.** Avaliar a correlação da resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante com a área tumoral inicial, considerando mama e linfonodos axilares, e o estado linfonodal inicial nos estádios III_A e III_B.

4. Avaliar a correlação da resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante com o grau histológico, grau nuclear e receptor hormonal.
5. Avaliar a correlação da resposta clínica com a dose administrada do esquema quimioterápico, da antraciclina e o número de ciclos aplicados na neo-adjuvância.
6. Avaliar a concordância entre a resposta clínica loco-regional e o achado anatomopatológico em pacientes com carcinoma de mama localmente avançado estágio III tratadas com quimioterapia neo-adjuvante.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

O presente trabalho constitui-se em um estudo clínico, de caráter analítico e retrospectivo.

3.2. Casuística

Este estudo clínico retrospectivo e analítico avaliou, através de levantamento de dados, os prontuários de 106 mulheres portadoras de carcinoma localmente avançado da mama, estágio III_A e estágio III_B – incluindo carcinoma inflamatório, tratadas no Ambulatório de Oncologia Clínica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da UNICAMP, no período de janeiro de 1996 a outubro de 2000, com seguimento clínico até março de 2001.

Todas as pacientes com tumores localmente avançados (AJCC, 1997; UICC, 1998) utilizaram inicialmente dois a seis ciclos de quimioterapia neoadjuvante após diagnóstico através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

e/ou punção por agulha grossa ou biópsia incisional com fuso de pele, sendo posteriormente submetidas ao tratamento loco-regional cirúrgico quando apresentassem viabilidade de ressecção com margem de segurança.

3.3. Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral procurou determinar o número de pacientes nas quais o tamanho clínico inicial (mm^2) do tumor tivesse uma relevante associação com a resposta objetiva, sendo que esta associação pode ser influenciada pelo estadiamento da doença, ou seja, ela é mais relevante em pacientes com estágio III_A. Através do método proposto por NOETHER (1987), o número estimado de sujeitos foi de 19 pacientes com resposta objetiva e 13 sem resposta objetiva, fixando-se uma probabilidade de erro tipo I (?) em 5% e erro tipo II (?) em 20% (ANEXO 1).

Como o estágio clínico III_B faz parte da definição de carcinoma localmente avançado, as mulheres com doença neste estágio foram também incluídas no presente estudo, embora não tenham sido computadas para o cálculo do tamanho amostral, que no total foi de 106 pacientes.

3.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

3.4.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídas as pacientes:

- ? portadoras de carcinoma ductal invasivo localmente avançado de mama, estágio III_A - T₀N₂, T₁N₂, T₂N₂, T₃N₁, T₃N₂, e estágio III_B - T₄N₀, T₄N₁, T₄N₂, incluindo carcinoma inflamatório, segundo o Sistema TNM, adotado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 1998).
- ? apresentando tumores mensuráveis ao exame clínico, diagnosticados por PAAF, biópsia de agulha grossa ou biópsia incisional com fuso de pele.
- ? cujo tratamento inicial foi a quimioterapia, no total de dois a seis ciclos, com o esquema de drogas contendo Doxorrubicina – 50mg/m² e Ciclofosfamida – 500mg/m² (AC) associadas ou não ao 5-Fluorouracil (FAC) na dose de 500mg/m² ou, na presença de alterações cardíacas, Mitoxantrona na dose de 12mg/m² com Ciclofosfamida - 500mg/m².
- ? sem evidência de metástase a distância, incluindo linfonodos supraclaviculares.

3.4.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídas as pacientes:

- ? acima de 75 anos de idade.
- ? portadoras de carcinoma da mama bilateral sincrônico ou assincrônico.

- ? com tumor maligno de qualquer outra localização, exceto carcinomas espinocelular e basocelular da pele, e carcinoma *in situ* do colo uterino.
- ? portadoras de neoplasia maligna da mama com outros tipos histológicos.
- ? no ciclo grávido-puerperal.
- ? que foram submetidas à biópsia excisional do tumor.
- ? que foram inicialmente submetidas ao tratamento loco-regional cirúrgico e/ou radioterápico ou hormonioterapia.
- ? com cardiopatia grave.
- ? que não tenham todos os dados necessários no prontuário.

3.5. Variáveis

3.5.1. Variáveis Independentes

- ? Estádio clínico da doença: classificado pelo Sistema TNM, adotado pela UICC (1998) (ANEXO 2).
- ? Idade: calculada em anos completos de vida, desde a data do nascimento até a data do diagnóstico.
- ? Estado menopausal: classificado em duas categorias: pré-menopausa e pós-menopausa. Foram consideradas pós-menopausas as pacientes que relataram amenorréia por mais de 12 meses no momento do diagnóstico (WHO, 1981).

- ? Área clínica do tumor: uma estimativa da área tumoral é obtida multiplicando-se o maior diâmetro longitudinal da lesão, pelo maior diâmetro perpendicular. No caso de mama e linfonodos axilares, a área estimada do tumor é igual a soma das áreas calculadas das lesões. Avaliado em dois momentos utilizando-se sistema métrico (mm^2), sendo **1.** prévio à quimioterapia neo-adjuvante e **2.** após 21 dias do último ciclo da quimioterapia neo-adjuvante.
- ? Estado linfonodal axilar: envolvimento ou não dos linfonodos regionais, segundo a classificação pela UICC (1998).

✍ *N - Linfonodos Regionais*

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos).

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais.

N1 Metástase em linfonodo(s) axilar(es), homolateral(ais), móvel(eis).

N2 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais) fixo(s) uns aos outros ou a outras estruturas.

N3 Metástase em linfonodo(s) mamário(s) internos(s) homolateral (ais).

- ? Grau histológico: avaliado no exame histopatológico referente à biópsia por agulha grossa ou incisional prévios à quimioterapia, classificado em três categorias, de acordo com a formação ou não de estruturas glandulares ou tubulares pelas células neoplásicas, conforme proposto por BLOOM & RICHARDSON, 1957 e adaptado por ALVARENGA, 1980: Grau Histológico (GH) I – carcinoma bem

diferenciado, GH II – moderadamente diferenciado e GH III – pouco diferenciado ou indiferenciado.

- ? Grau nuclear: avaliado no exame histopatológico, através do método da hematoxilina e eosina (HE) referente à biópsia por agulha grossa ou incisional prévios à quimioterapia, classificado em três categorias, de acordo com proposto por Fisher com base no sistema BLACK & SPEER, 1957 (FISHER, REDMOND, FISHER, 1980) e adotado também pela Sociedade Brasileira de Patologia (Manual de padronização de laudos histopatológicos – ALVARENGA, 1999): Grau Nuclear (GN) 1, que compreende tumores que apresentam células com núcleos bem diferenciados, pequenos, uniformes, cromatina frouxa, sem nucléolos ou mitoses; GN 3, aquele cujas células contêm grande nucléolo proeminente, cromatina grosseira e abundantes mitoses; e GN 2 intermediário entre os extremos.

- ? Receptores de estrógeno e progesterona: pelo método imuno-histoquímico, avaliado nas biópsias realizadas previamente à quimioterapia. O resultado foi classificado em: **1.** negativo: ausência de células com os seus núcleos corados ou coloração até 10% das células por campo à microscopia óptica; e, **2.** positivo: presença de mais de 10% das células com seus núcleos corados por campo.

- ? Dose total acumulada administrada do esquema e, isoladamente, da antraciclina, em porcentagem: a dose total acumulada é a quantidade de droga dada por dose multiplicada pelo total do número de ciclos. A porcentagem da dose acumulada é calculada tendo em vista a relação entre a dose dada e a dose considerada ideal. Para o cálculo de todos os componentes do esquema quimioterápico foi realizado o cálculo individual para cada antitumoral e posteriormente calculada a média das porcentagens do esquema aplicado. O mesmo cálculo foi

realizado, separadamente, para a antraciclina. Foram considerados como antraciclina a doxorrubicina e a mitoxantrona.

- ? Número de ciclos aplicados na neo-adjuvância: divididos em duas categorias: 2 a 3 ciclos e 4 ciclos ou mais. Cada ciclo foi administrado em intervalo mínimo de 21 dias, com média de 26 dias, via intravenosa, com realização prévia de hemograma completo (ANEXO 3). Foram considerados parâmetros aceitáveis para a sua aplicação: hemoglobina $\geq 10\text{g/dl}$, leucócitos $\geq 3.000/\text{ml}$ e plaquetas $\geq 100.000/\text{ml}$.

3.5.2. Variável Dependente

3.5.2.1 Resposta Tumoral

- ? Para o cálculo da resposta tumoral à quimioterapia foi utilizado o critério preconizado pela UICC, em que se comparam os produtos dos valores inicial e final do tumor (HAYWARD et al, 1977). Foram consideradas como medida clínica inicial e final o tamanho bidimensional ao exame clínico, utilizando-se uma régua ou paquímetro e registradas no sistema métrico (milímetros); e, como medida final patológica o tamanho bidimensional à macroscopia da peça cirúrgica, sendo o maior linfonodo ressecado representativo da axila. Em caso de lesões múltiplas, como mama e linfonodos axilares, o tamanho do tumor é igual à soma das áreas calculadas das lesões. Foi considerada resposta clínica completa a ausência de massa tumoral palpável ao exame clínico e resposta patológica completa a ausência de qualquer evidência macroscópica de tumor à inspeção da peça cirúrgica, sem levar em conta os achados na microscopia (FELDMAN et al., 1986).

? A resposta clínica foi então classificada nas seguintes categorias:

1. Completa: *ausência de tumor mensurável.*
2. Parcial: *redução entre 50% e 100%.*
3. Estacionária: *redução < 50% ou aumento < 25%.*
4. Progressão: *aumento > 25% ou aparecimento de novas lesões.*

? Para a análise dos dados as respostas clínicas foram agrupadas ainda em 2 categorias:

1. Com resposta objetiva: 1 + 2
2. Sem resposta objetiva: 3 + 4

3.6. Coleta de Dados, Processamento e Estatística

Os dados foram extraídos dos prontuários das pacientes portadoras de carcinoma localmente avançado da mama, tratadas no CAISM - UNICAMP, no período de janeiro de 1996 a outubro de 2000, seguidas até março de 2001.

Para a realização do processamento de dados foi preparada uma ficha pré-codificada de informações dos dados registrados (ANEXO 4).

Foi criado um banco de dados no qual foram arquivadas as informações utilizando-se o programa Microsoft Windows Excel – Versão 2000. Os dados foram digitados duas vezes para identificar inconsistências e códigos ilícitos por meio do mesmo programa. Foram feitas todas as correções antes do início do processo de tabulação.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *Software SAS* (versão 8.0).

Inicialmente foram feitas tabelas descritivas e de frequência de todas as variáveis segundo resposta objetiva clínica. Realizou-se, então, análise estatística univariada relacionando a variável independente com a variável dependente (resposta tumoral) através do teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos com e sem resposta objetiva pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Todas estas análises foram controladas pelo estágio da doença através de um modelo de regressão logística para verificar o confundimento das variáveis em estudo na correlação com a resposta tumoral.

A associação entre a área tumoral total inicial, segundo um ponto de corte estabelecido, e a resposta clínica foi estimada pelo *odds ratio*, com seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

A concordância entre as áreas tumorais da mama, linfonodos axilares e total após quimioterapia e a encontrada na patologia foi medida pelo coeficiente kappa com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (ANEXO 5).

Em todas as análises estatísticas realizadas considerou-se como nível de significância o valor p menor que 0,05.

3.7. Aspectos Éticos

Por se tratar de um estudo retrospectivo para avaliação de resultados de tratamentos realizados previamente segundo as normas e rotinas adotadas pela Área de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária, não apresenta implicações éticas outras que não a manutenção da confiabilidade das informações. Para tanto, as fichas foram identificadas somente por um número e respeitados os critérios segundo a DECLARAÇÃO DE HELSINK (1990).

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – UNICAMP.

4. Resultados

4.1. Resposta clínica loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante na amostra global e segundo estádios III_A e III_B.

4.1.1. Na amostra global

Das 106 mulheres portadoras de carcinoma de mama localmente avançado estágio III submetidas à quimioterapia neo-adjuvante, 50,9% tiveram uma redução clínica maior ou igual a 50% em relação à área tumoral inicial. Desses casos, dois apresentaram resposta completa ao exame clínico (TABELA 1 e ANEXO 6).

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A RESPOSTA TUMORAL CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE

RESPOSTA OBJETIVA	n	%
Ausente	52	49,1
Presente	54	50,9
<i>Total</i>	<i>106</i>	<i>100,0</i>

4.1.2. Nos estádios da doença III_A e III_B

Das 106 mulheres submetidas à quimioterapia, 32 eram estágio III_A (30,2%) e 74 (69,8%) III_B.

A resposta objetiva clínica foi observada em 19 pacientes (59,4%) estágio III_A e em 35 pacientes (47,3%) estágio III_B (TABELA 2_A). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença ou não da resposta clínica à quimioterapia ($p = 0,29$) e o estágio clínico da doença (TABELA 2_B).

TABELA 2_A

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS IIIA E IIIB

ESTÁDIO	RESPOSTA CLÍNICA	
	n	% (IC 95%) *
III _A	19	59,4 (40,6 – 76,3)
III _B	35	47,3 (35,6 – 59,2)
<i>Total</i>	<i>54</i>	<i>50,9 (41,0 – 60,8)</i>

* Intervalo de confiança exato

TABELA 2_B

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE SEGUNDO O ESTÁDIO CLÍNICO IIIA E IIIB

RESPOSTA CLÍNICA	IIIA		IIIB		p VALOR ^(a)
	n	%	n	%	
Sim	19	59,4	35	47,3	0,29
Não	13	40,6	39	52,7	
<i>Total</i>	<i>32</i>	<i>100,0</i>	<i>74</i>	<i>100,0</i>	

^(a) Teste exato de Fisher

4.2. Resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo a idade e o estado menopausal

A correlação entre a idade das pacientes nos estádios III_A e III_B, que tiveram ou não resposta objetiva clínica à quimioterapia, não foi estatisticamente significativa nos casos estudados (TABELA 3).

TABELA 3

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO A IDADE

ESTÁDIO	RESPOSTA	n	IDADE (ANOS)			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	DP	MEDIANA	
III _A	Sim	19	45,8	9,00	48	0,85
	Não	13	46,5	11,31	42	
III _B	Sim	35	51,5	10,65	49	0,78
	Não	39	51,4	10,62	51	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Distribuindo as pacientes por faixa etária, como também pelo estado pré ou pós-menopausa, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença ou não da resposta clínica à quimioterapia, mesmo levando-se em conta, separadamente, os estádios III_A e III_B (TABELAS 4 e 5).

TABELA 4

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

RESPOSTA CLÍNICA	< 50 ANOS		≥ 50 ANOS		p VALOR ^(a)	p VALOR ^(b) AJUSTADO
	n	%	n	%		
Sim	30	52,6	24	49,0	0,85	0,84
Não	27	47,4	25	51,0		
<i>Total</i>	<i>57</i>	<i>100,0</i>	<i>49</i>	<i>100,0</i>		

^(a) Teste exato de Fisher

^(b) p valor ajustado pelo estágio clínico, segundo regressão logística

TABELA 5

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO O ESTADO MENOPAUSAL

RESPOSTA CLÍNICA	PRÉ		PÓS		p VALOR ^(a)	p VALOR ^(b) AJUSTADO
	n	%	n	%		
Sim	31	54,4	23	46,9	0,56	0,58
Não	26	45,6	26	53,1		
<i>Total</i>	<i>57</i>	<i>100,0</i>	<i>49</i>	<i>100,0</i>		

^(a) Teste exato de Fisher

^(b) p valor ajustado pelo estágio clínico, segundo regressão logística

4.3. Resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo a estimativa da área tumoral inicial e o estado linfonodal axilar inicial

Ao se avaliar a correlação entre a área tumoral estimada inicial e a resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante, observou-se que mulheres com doença estágio III_A e com tumores menos extensos responderam significativamente melhor à quimioterapia (p=0,03). O mesmo não ocorreu com as pacientes no estágio III_B (p=0,43) (TABELA 6).

TABELA 6

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B CONFORME A ESTIMATIVA DE ÁREA TUMORAL INICIAL

ESTÁDIO	RESPOSTA	N	ÁREA TUMORAL ESTIMADA (mm ²)			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	DP	MEDIANA	
III _A	Sim	19	4.864,47	1.754,80	4.600	0,03
	Não	13	7.019,23	2.917,35	6.700	
III _B	Sim	35	8.971,43	6.795,78	6.800	0,43
	Não	39	7.607,54	5.469,66	5.200	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Considerando ainda o estágio III_A e tumores menores que 6.000mm², a resposta objetiva clínica foi encontrada em 77,8% das pacientes, indicando que tumores menores têm seis vezes mais chance de resposta do que tumores maiores, especificamente no estágio III_A da doença (*odds ratio* = 6,3) (TABELA 6_A).

TABELA 6_A

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A DE ACORDO COM A ÁREA TUMORAL INICIAL ESTIMADA

RESPOSTA CLÍNICA	< 6000 (mm ²)		≥ 6000 (mm ²)		TOTAL
	n	%	n	%	
Sim	14	77,8	5	35,7	19
Não	4	22,2	9	64,3	13
<i>Total</i>	<i>18</i>	<i>100,0</i>	<i>14</i>	<i>100,0</i>	<i>32</i>

Teste exato de Fisher, p=0,03
odds ratio = 6,3 (IC exato 95% 1,1 – 40,2)

Ao analisar a correlação entre o envolvimento linfonodal axilar das pacientes nos estádios III_A e III_B, que tiveram ou não resposta objetiva clínica à quimioterapia, não houve diferença estatística significativa; mostrando que o estado linfonodal axilar não teve influência na resposta clínica nos estádios III_A e III_B da doença (TABELA 7).

TABELA 7

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO ESTADO LINFONODAL

RESPOSTA CLÍNICA	III _A		N0	III _B	
	N1	N2		N1	N2
Sim	5	14	6	8	21
Não	7	6	2	13	24
<i>Total</i>	<i>12</i>	<i>20</i>	<i>8</i>	<i>21</i>	<i>45</i>

Teste exato de Fisher
 p valor III_A = 0,15
 p valor III_B = 0,21

4.4. Resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante segundo o grau histológico, grau nuclear e a positividade ou não do receptor hormonal

Quanto aos graus nuclear e histológico do tumor e a correlação com a presença ou não de resposta clínica à quimioterapia, não se obteve diferença estatisticamente significativa na amostra estudada, mesmo levando-se em conta, separadamente, os estádios III_A e III_B (TABELA 8).

TABELA 8

FATORES CORRELACIONADOS COM A RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIO III

FATORES	RESPOSTA CLÍNICA				p VALOR ^(a)	p VALOR ^(b) AJUSTADO
	SIM (n = 54)		NÃO (n = 52)			
	n	%	n	%		
Grau nuclear						
2	18	47,4	13	41,9	0,81	0,69
3	20	52,6	18	58,1		
ignorado ^(d)	16		21			
Grau histológico						
1	0	0	1	3,0	0,79	^(c)
2	2	5,0	2	6,1		
3	38	95,0	30	90,9		
ignorado ^(d)	14		19			

^(a) Teste exato de Fisher

^(b) p valor ajustado pelo estágio clínico, segundo regressão logística

^(c) O tamanho amostral efetivo, por ser pequeno, não permitiu esta análise

^(d) Todos os procedimentos estatísticos aplicados a estes dados desprezaram as pacientes com informações ignoradas

Quanto à avaliação da positividade ou não do receptor de estrógeno e de progesterona e sua correlação com a resposta clínica à quimioterapia, também não houve diferença estatística significativa na amostra estudada, tanto para o estágio III_A como para o III_B da doença (TABELA 9).

TABELA 9

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIO III SEGUNDO A POSITIVIDADE OU NÃO DO RECEPTOR HORMONAL

RECEPTOR HORMONAL	RESPOSTA CLÍNICA				p VALOR ^(a)	p VALOR ^(b) AJUSTADO
	SIM		NÃO			
	n	%	n	%		
RE						
Neg	9	64,3	8	53,3	0,71	0,55
Pos	5	35,7	7	46,7		
Ign ^(c)	40		37			
RP						
Neg	9	75,0	12	80,0	1,00	0,74
Pos	3	25,0	3	20,0		
Ign ^(c)	42		37			
<i>Total</i>	<i>54</i>	<i>100,0</i>	<i>52</i>	<i>100,0</i>		

^(a) Teste exato de Fisher

^(b) p valor ajustado pelo estágio clínico, segundo regressão logística

^(c) Todos os procedimentos estatísticos aplicados a estes dados desprezaram as pacientes com informações ignoradas

4.5. Resposta clínica à quimioterapia segundo a dose administrada do esquema, da antraciclina e o número de ciclos aplicados

A porcentagem da dose total administrada é calculada tendo em vista a relação entre a dose dada e a dose considerada ideal. Ao analisar a quantidade da dose aplicada do esquema nas pacientes com estádios III_A e III_B, não se encontrou diferença estatisticamente significativa quanto à resposta objetiva clínica (TABELA10). O mesmo resultado foi observado quando foi calculada, isoladamente, a porcentagem da antraciclina (TABELA 11).

Considerando ainda a dose administrada da antraciclina, as pacientes que utilizaram doses menores que 85% apresentaram menor resposta tumoral, embora tal resultado não seja estatisticamente significativo mesmo quando comparado ao grupo que utilizou doses próximas da ideal, tanto no estágio III_A como no estágio III_B da doença (TABELA 11_A).

TABELA 10

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO A DOSE APLICADA, EM PORCENTAGEM, DO ESQUEMA

ESTÁDIO	RESPOSTA	n	% DOSE APLICADA			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	DP	MEDIANA	
III _A	Sim	19	99,2	2,94	100,0	0,06
	Não	13	98,5	2,42	100,0	
III _B	Sim	35	96,3	4,33	97,2	0,11
	Não	39	93,4	7,48	95,3	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

TABELA 11

**RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM
PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B
SEGUNDO A PORCENTAGEM DA DOSE APLICADA DA ANTRACICLINA**

ESTÁDIO	RESPOSTA	n	% ANTRACICLINA APLICADA			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	d.p.	MEDIANA	
III _A	Sim	19	97,6	8,26	100,0	0,06
	Não	13	96,9	6,35	100,0	
III _B	Sim	35	94,4	7,30	96,8	0,32
	Não	39	89,8	13,78	95,9	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

TABELA 11_A

**RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM
PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E
III_B SEGUNDO A PORCENTAGEM DA ANTRACICLINA APLICADA**

RESPOSTA CLÍNICA	< 85%		≥ 85%		p VALOR ^(a)	p VALOR ^(b) AJUSTADO
	n	%	n	%		
Sim	5	31,3	49	54,4	0,10	0,13
Não	11	68,7	41	45,6		
<i>Total</i>	<i>16</i>	<i>100,0</i>	<i>90</i>	<i>100,0</i>		

^(a) Teste exato de Fisher

^(b) p valor ajustado pelo estágio clínico, segundo regressão logística

Ao se analisar a presença ou não de resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante de acordo com o número de ciclos administrados, até 3 ou mais de 3 ciclos, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à resposta nas pacientes com doença estádios III_A e III_B (TABELA 12).

TABELA 12

**RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE
EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIO III
SEGUNDO O NÚMERO DE CICLOS ADMINISTRADOS**

RESPOSTA CLÍNICA	2 ou 3		4 ou mais		p VALOR ^(a)	p VALOR ^(b) AJUSTADO
	n	%	n	%		
Sim	19	59,4	35	47,3	0,29	0,77
Não	13	40,6	39	52,7		
<i>Total</i>	<i>32</i>	<i>100,0</i>	<i>74</i>	<i>100,0</i>		

^(a) Teste exato de Fisher

^(b) p valor ajustado pelo estágio clínico, segundo regressão logística

4.6. Concordância entre a resposta clínica loco-regional e o achado anatomopatológico

Foram submetidas ao tratamento cirúrgico após quimioterapia neo-adjuvante 102 pacientes, sendo que em um caso não foi realizado o esvaziamento axilar. As outras quatro mulheres, por apresentarem a doença em franca progressão, não tiveram condições para a cirurgia.

Considerando a área total tumoral estimada pós-quimioterapia, mama e linfonodos axilares, e o achado anatomopatológico, observou-se uma moderada concordância, sendo esta mais evidente no estágio III_A da doença (TABELA 13).

TABELA 13

CONCORDÂNCIA ENTRE A ÁREA TOTAL TUMORAL ESTIMADA PÓS-QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE E O ACHADO ANATOMOPATOLÓGICO

ÁREA TOTAL PÓS-QT (mm ²)	ÁREA TOTAL PATOLÓGICA (mm ²)			TOTAL
	≤ 1.200	1.201 a 3.600	> 3.600	
≤ 1.200	21	7	0	28
1.201 a 3.600	7	26	5	38
> 3.600	3	12	20	35
<i>Total</i>	<i>31</i>	<i>45</i>	<i>25</i>	<i>101</i>

Coeficiente kappa:	toda amostra	= 0,49	IC 95% (0,35 – 0,63)
	estádio III _A	= 0,54	IC 95% (0,30 – 0,77)
	estádio III _B	= 0,47	IC 95% (0,29 – 0,64)

Porém, se forem considerados os achados na mama e nos linfonodos axilares, separadamente, há uma suave concordância quando se refere à mama e desprezível quanto aos linfonodos axilares (TABELAS 14 e 15).

TABELA 14**CONCORDÂNCIA ENTRE A ÁREA TUMORAL ESTIMADA PÓS-QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE E O ACHADO ANATOMOPATOLÓGICO NA MAMA**

ÁREA DA MAMA PÓS-QT (mm ²)	ÁREA DA MAMA PATOLÓGICA (mm ²)			TOTAL
	≤ 1.200	1.201 a 3.500	> 3.500	
≤ 1.200	25	8	0	33
1.201 a 3.500	19	13	3	35
> 3.500	3	14	17	34
<i>Total</i>	<i>47</i>	<i>35</i>	<i>20</i>	<i>102</i>

Coeficiente kappa: toda amostra = 0,31 IC 95% (0,16 – 0,45)
 estágio III_A = 0,38 IC 95% (0,12 – 0,63)
 estágio III_B = 0,27 IC 95% (0,09 – 0,45)

TABELA 15**CONCORDÂNCIA ENTRE A ÁREA TUMORAL ESTIMADA DOS LINFONODOS AXILARES PÓS-QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE E O ACHADO ANATOMOPATOLÓGICO**

ÁREA DOS LINFONODOS PÓS-QT (mm ²)	ÁREA PATOLÓGICA DOS LINFONODOS (mm ²)			TOTAL
	≤ 25	26 a 225	> 225	
≤ 25	12	19	9	40
26 a 225	6	7	17	30
> 225	3	3	25	31
<i>Total</i>	<i>21</i>	<i>29</i>	<i>51</i>	<i>101</i>

Coeficiente kappa: toda amostra = 0,17 IC 95% (0,03 – 0,30)
 estágio III_A = 0,17 IC 95% (0,00 – 0,40)
 estágio III_B = 0,16 IC 95% (0,00 – 0,32)

Em oito casos (7,84%) encontrou-se resposta patológica completa; isto é, ausência da doença à macroscopia na peça cirúrgica, sendo que quatro deles (50%) apresentavam ausência de neoplasia também à microscopia (ANEXO 9).

5. *Discussão*

O presente estudo teve como objetivo avaliar a resposta loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante e fatores a ela correlacionados, em mulheres portadoras de carcinoma mamário localmente avançado estágio clínico III.

Os primeiros ensaios clínicos com quimioterapia neo-adjuvante tiveram início no final dos anos 60, sendo que as primeiras publicações ocorreram na década de 70. Os objetivos desta modalidade terapêutica eram a redução do tumor para melhor controle local da doença, testar a sensibilidade do quimioterápico em um modelo *in vivo* no momento em que a doença ainda é mensurável e, também, atuar nas possíveis micrometástases a distância, proporcionando uma maior sobrevida livre da doença. A partir daí, inúmeros estudos clínicos iniciaram-se, sendo que a maioria deles demonstrou redução do tamanho do tumor em torno de 60% a 80% dos casos com doença localmente avançada e resposta patológica completa em aproximadamente 10% (DeLENA et al., 1978; 1981; RUBENS et al., 1980; HORTOBAGYI et al., 1983, SWAIN et al., 1987; JACQUILLAT et al., 1988; 1990; PERLOFF et al., 1988; COCCONI et al., 1990; HORTOBAGYI, 1994; 1998; GARDIN et al., 1995; POWLES et al., 1995; HORTOBAGYI et al., 2000).

Em nosso estudo, das 106 mulheres portadoras de carcinoma de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia, encontramos uma redução clínica maior ou igual a 50% em relação a área tumoral inicial em 50,9% das pacientes, sendo esta maior no estágio III_A, embora sem significância estatística, e resposta patológica completa à macroscopia em 7,84% dos casos. Tais resultados estão de acordo com os dados da literatura pertinente, mesmo nos estudos clínicos que incluem ou não o carcinoma inflamatório da mama (HORTOBAGYI et al., 1983; FELDMAN et al., 1986; JACQUILLAT et al., 1988; McCREADY et al., 1989; SCHOLL et al., 1994; SCHWARTZ et al., 1994; FISHER et al., 1997; BRAIN, GARRINO, MISSET, 1997; BONADONNA et al., 1998; MORRELL, LEE, HURLEY, 1998;).

Em vista desses resultados animadores, o tratamento combinando quimioterapia prévia ao procedimento loco-regional passou a ser recomendado por oferecer excelente controle local, principalmente nos casos da doença de maior gravidade como no estágio III_B (HORTOBAGYI et al., 1989; HORTOBAGYI et al., 2000).

Quanto à resposta clínica completa tivemos apenas dois casos, ou seja, número inferior ao encontrado na literatura, que talvez se explique por ser um resultado de estudo retrospectivo em que diferentes profissionais avaliaram a resposta tumoral ao tratamento, levando-se em conta somente o exame clínico, sem outros exames propedêuticos associados que permitiriam melhor acuracidade da resposta tumoral; e ou, provavelmente, poderíamos estar diante de tumores

mais extensos, obtendo-se assim menor taxa de resposta clínica completa, já que a quimioterapia é mais eficaz em tumores menores.

A resposta loco-regional à quimioterapia, teoricamente, é um reflexo da sensibilidade das células neoplásicas às drogas antitumorais e, provavelmente, sítios ocultos de metástases a distância deveriam responder da mesma maneira, influenciando na sobrevida livre da doença das mulheres com câncer de mama (FELDMAN et al., 1986; FISHER & MAMOUNAS, 1995; KUERER et al., 1999).

Quanto aos fatores clínicos e patológicos que poderiam estar relacionados com a resposta tumoral, poucos dados têm sido relatados na literatura, pois esta preocupação é mais recente em vista dos resultados encorajadores obtidos com esta modalidade terapêutica nos carcinomas de mama localmente avançados e, até, na doença em estágio inicial (KUERER et al., 1999).

A influência da idade e do estado menopausal no prognóstico das pacientes com carcinoma de mama é ainda controverso. Estudos clínicos têm demonstrado que pacientes mais jovens ou na pré-menopausa apresentam pior prognóstico em relação às mulheres com idade mais avançada (CROSBY & BARCLAY, 1971; STOLL, 1976; ADAMI, MALKER, MEIRIK, 1985; HOST & LUND, 1986; DE LA ROCHEFORDIERE et al., 1993; NIXON et al., 1994). Entretanto, outros estudos não confirmam esta relação (MUELLER, AMES, ANDERSON, 1978; CLARK, 2000).

NIXON et al. (1994;1996) relatam que mulheres mais jovens, com câncer de mama estádios I e II apresentam maior prevalência de características de pior

prognóstico em relação às mulheres com idade mais avançada como: tumor indiferenciado, componente intraductal extenso, invasão linfática peritumoral, necrose e presença do infiltrado mononuclear peritumoral. Provavelmente tais dados sugerem que o câncer de mama na mulher mais jovem é, biologicamente, diferente do câncer de mama da mulher com mais idade.

Na adjuvância, mulheres mais jovens e na pré-menopausa apresentam um benefício maior com a quimioterapia em relação às mulheres de idade mais avançada e na pós-menopausa (EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP, 1998). Era de se esperar que o mesmo ocorresse na neo-adjuvância quando considerados esses fatores como preditivos de resposta tumoral loco-regional. Entretanto, até o momento, nas mulheres com carcinoma de mama localmente avançado, a idade e o estado menopausal parecem não constituir fatores preditivos relacionados com a resposta loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante (DeLENA et al., 1981; KUERER et al., 1998;1999; HORTOBAGYI et al., 2000).

Em nosso estudo também não encontramos a relação entre a idade e estado menopausal e a resposta clínica loco-regional à quimioterapia em mulheres com a doença no estágio III.

Quanto ao tamanho do tumor, este constitui um dos fatores prognósticos de maior importância em relação ao envolvimento linfonodal e sobrevida livre da doença. Uma relação linear entre o tamanho do tumor e os gânglios axilares comprometidos e a sobrevida tem sido relatada na literatura pertinente, mesmo

referindo-se a casos com linfonodos negativos (FISHER, SLACK, BROSS, 1969; NEMOTO et al., 1980; CARTER, ALLEN, HENSON, 1989; ROSEN et al., 1989; 1993; SUNDERLAND & McGUIRE, 1990; MANSOUR, HAVDIN, DRESSLER, 1994; SCHNITT & GUIDI, 2000).

Em relação ao carcinoma de mama localmente avançado tem-se observado que tumores menores respondem melhor à quimioterapia neo-adjuvante (De LENA et al., 1981; BONADONNA, 1989; BONADONNA et al., 1990; KUERER et al., 1998;1999; HORTOBAGYI et al. 2000).

O mesmo resultado foi encontrado em nosso estudo ao avaliarmos a resposta clínica loco-regional segundo a área tumoral inicial, sendo esta mais evidente nas pacientes no estágio III_A da doença, ou seja, o tamanho tumoral inicial passa a ser fator preditivo significativo de resposta à quimioterapia neo-adjuvante quando correlacionado ao estágio clínico III_A.

No estágio III_A, tumores menores que 6.000mm² apresentaram resposta objetiva clínica em 77,8% dos casos, indicando que tumores menores têm seis vezes mais chance de responder à quimioterapia neo-adjuvante do que tumores maiores.

Tumores pequenos têm um tempo de duplicação celular diminuído, causado pelo encurtamento do ciclo celular e pelo aumento da fração de proliferação, traduzindo-se por um maior índice de multiplicação celular, além do que podem apresentar menor resistência aos antitumorais por possuírem pequena carga celular, visto que a resistência a drogas surge em função do

número de células neoplásicas. Esta observação é muito importante quanto ao aspecto clínico da abordagem inicial da doença pela quimioterapia, pois esta é mais eficaz quanto menor o tumor e maior o número de células neoplásicas no ciclo celular (SHIPPER, 1971; SCHABEL, 1975; FISHER et al., 1983a; GOLDIE & COLDMAN, 1979; 1983; NORTON & SIMON, 1986; ANELLI, 1998).

Pacientes portadoras de tumores avançados possuem massa tumoral grande, com fração de crescimento menor, resultando em pequeno número de células tumorais susceptíveis à ação da quimioterapia, além de maior heterogenicidade celular. A quimioterapia, também, para ser mais efetiva necessita de um aporte sangüíneo mais adequado para atuar no tumor, o que parece ficar prejudicado em tumores mais volumosos, onde há maior número de células mortas (NORTON & SIMON, 1986; ANELLI, 1998; CHU & De VITA, 2001).

Para o estágio III_B, a área tumoral inicial não constituiu um fator significativo quanto no estágio III_A, provavelmente porque no estágio III_B, além de serem tumores extensos na nossa amostra, a doença por si só apresenta outras características de maior gravidade como: extensão à parede torácica, edema, ulceração da pele ou nódulos cutâneos satélites e invasão de vasos linfáticos da derme que podem influenciar na resposta clínica, além de que a avaliação do tamanho do tumor foi feita apenas através do exame clínico em nosso estudo.

Sabe-se que o comprometimento linfonodal axilar constitui um fator prognóstico importante de sobrevida livre da doença em mulheres com carcinoma

de mama (VALAGUSSA, BONADONNA, VERONESI, 1978; FISHER, REDMOND, FISHER, 1980b; MERKEL & OSBORNE, 1989; SUNDERLAND & McGUIRE, 1990).

Relatos recentes mostram a importância do comprometimento linfonodal após quimioterapia neo-adjuvante como fator prognóstico significativo de sobrevida em mulheres com carcinoma localmente avançado de mama (McCREADY et al., 1989). Entretanto, o estado linfonodal axilar pré-quimioterapia parece não constituir fator preditivo de resposta loco-regional nos carcinomas localmente avançados de mama (McCREADY et al., 1989). Porém, para tumores menores, considerados ressecáveis, o estado linfonodal parece constituir um fator preditivo de resposta clínica completa à quimioterapia primária (FISHER et al., 1997; 1998).

No presente estudo, também não encontramos correlação entre o estado linfonodal axilar inicial e a resposta clínica loco-regional à quimioterapia, porque na nossa amostra consideramos apenas os carcinomas de mama localmente avançados estádios III_A e III_B.

Freqüentemente, os graus histológico e nuclear estão associados a uma agressividade tumoral (FISHER, REDMOND, FISHER, 1980a; 1983a; DAVIS et al., 1986; DOUSSAL et al., 1989; ELSTON & ELLIS, 1991; AALTOMAA et al., 1991a; 1991b; HENSON et al., 1991) influenciando na recidiva e na sobrevida das mulheres portadoras de carcinoma de mama. Atualmente também têm sido considerados como fatores importantes preditivos da resposta à quimioterapia primária e neo-adjuvante (FISHER et al., 1983a; PINDER et al., 1998; SCHNITT & GUIDI, 2000).

Na literatura sobre o assunto, a resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante, principalmente a completa, ocorre mais freqüentemente em pacientes com tumores pouco diferenciados e anaplásicos. Entretanto, tais dados necessitam ainda de confirmação através de avaliações prospectivas, pois há estudos que não mostram esta correlação (JACQUILLAT et al., 1990; BÉLEMBAOGO et al., 1992; HORTOBAGYI et al., 1995; REMVIKOS et al., 1993; KUERER et al., 1999; HORTOBAGYI et al., 2000; SCHNITT & GUIDI, 2000). Em nosso estudo, o grau nuclear e o grau histológico do tumor não estiveram correlacionados com a presença ou não de resposta clínica à quimioterapia, mesmo analisando-se, separadamente, por estádios III_A e III_B.

Provavelmente, estas divergências quanto à importância dos graus histológico e nuclear como fatores preditivos de resposta se devem à dificuldade na avaliação dos mesmos pela falta de uniformidade na sua leitura pelos patologistas, pois implica uma análise subjetiva, levando a uma discordância quando se avalia o mesmo caso, apesar de estarem bem descritos e definidos os critérios para tal classificação (BLACK, BARCLAY, HANKEY, 1975; HARVEY, KLERK, STERRETT, 1992; SCHNITT & GUIDI, 2000); e ainda, em se tratando de tumores localmente avançados, talvez os graus histológico e nuclear não tenham influência significativa na resposta loco-regional à quimioterapia.

Os receptores hormonais de estrógeno e progesterona constituem fatores prognósticos da doença e também preditivos de resposta à terapia sistêmica. Pacientes com receptor de estrógeno e de progesterona positivos respondem melhor à hormonioterapia no carcinoma de mama avançado (MANNI, ARAFAH,

PEARSON, 1980; OSBORNE et al., 1980; BEZVODA et al., 1991; SUNDERLAND & McGUIRE, 1990; RAVDIN et al., 1992; ELLEDGE & FUQUA, 2000).

LIPPMAN et al. (1978), relatam uma relação entre a ausência do receptor de estrógeno com uma maior taxa de resposta à quimioterapia no câncer de mama metastático.

Na neo-adjuvância, a observação de que tumores com receptor hormonal negativo estão mais associados com maiores respostas loco-regional à quimioterapia tem sido relatada por BONADONNA et al. (1990); MAURIAC et al. (1991); KUERER et al. (1999). Achados patológicos do *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP) demonstram que tumores receptores de estrógeno negativo estão mais freqüentemente associados com características indiferenciadas e anaplásicas (FISHER, SASS, FISHER, 1987).

Levando-se em conta essas observações, mulheres portadoras de carcinoma de mama com receptor hormonal negativo e indiferenciado, provavelmente, respondem melhor à quimioterapia, tanto na neo-adjuvância, na adjuvância, como também na doença metastática (KUERER et al., 1999).

Porém, não encontramos em nosso estudo essa correlação da negatividade do receptor hormonal com a resposta clínica loco-regional à quimioterapia porque, talvez, esse achado se deva pelo número pequeno de casos em que foi realizada a dosagem do receptor hormonal, ou por estarmos diante de tumores tão extensos que a negatividade do receptor hormonal passa a ser irrelevante como fator preditivo de resposta clínica loco-regional.

Quanto à aplicação dos quimioterápicos na neo-adjuvância, não encontramos diferença estatisticamente significativa quanto à relação entre a dose aplicada e a resposta tumoral em mulheres portadoras de carcinoma de mama estágio clínico III, pois a maioria das pacientes utilizou quantidade de antitumorais próxima da dose plena ideal, tanto considerando o esquema total como, isoladamente, a antraciclina.

A ineficácia do tratamento quimioterápico pode ser devida às células quimiossensíveis residuais após tratamento inadequado ou à presença de clones resistentes. Os maiores obstáculos para o sucesso da quimioterapia são a resistência das células tumorais às drogas antitumorais e a toxicidade relacionada a elas. O adequado controle da toxicidade relacionada aos antitumorais deve permitir que os regimes quimioterápicos sejam administrados em doses efetivas. Uma das primeiras análises retrospectivas avaliando que o fracasso do tratamento poderia ser consequência da quantidade insuficiente de droga administrada foi relatada pelo Grupo de Milão em 1981, mostrando que pacientes com câncer de mama que utilizaram quantidade de antitumorais próxima da dose calculada apresentaram maior sobrevida livre da doença em relação às pacientes que utilizaram doses inferiores (BONADONNA & VALAGUSSA, 1981).

A melhor maneira de mensurar a quantidade de droga administrada é a “intensidade de dose”, que constitui a quantidade do quimioterápico aplicado por unidade de tempo ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$). A dose total acumulada é a quantidade

de droga utilizada por dose, multiplicada pelo total do número de ciclos. Regimes com a mesma dose total podem ter diferentes intensidade de doses, dependendo do intervalo e número de ciclos administrados (HRYNIUK, FIGUEIREDO, GOODYEAR, 1987; HRYNIUK, 1991).

Talvez o resultado obtido em nosso estudo fosse diferente se tivéssemos considerado o cálculo do esquema antitumoral através da intensidade da dose e não, apenas, pela dose total acumulada administrada. Porém, isso não foi possível em um trabalho retrospectivo porque o intervalo real entre os ciclos aplicados não foi constante.

Ao analisarmos o intervalo médio, em dias, entre os ciclos aplicados de quimioterapia, verificamos que não houve diferença significativa entre os mesmos que possa justificar uma influência na resposta clínica, já que os intervalos médios entre os grupos estudados não foram muito diferentes, variando entre 21 e 28 dias.

A maioria dos tratamentos quimioterápicos é administrada levando-se em conta a cinética da recuperação da medula óssea que também fica exposta ao antitumoral. O intervalo é estabelecido em torno de 21 a 28 dias, porque é nesse tempo que ocorre uma boa recuperação dos glóbulos sanguíneos, principalmente em pacientes que não utilizaram tratamentos anteriores de quimioterapia ou radioterapia, ou na vigência desta última modalidade. Entretanto, isto é válido para alguns tumores, pois não devemos esquecer da cinética das células neoplásicas, uma vez que tumores com alta fração de proliferação tendem a

recolonizar rapidamente após a administração do antilblástico, antes da recuperação das células da medula óssea (NORTON, 1997; CHU & De VITA, 2001). Daí a importância do advento da utilização de fatores de crescimento hematopoiéticos como tratamento de apoio à quimioterapia com altas doses em tumores mais agressivos (BEARMAN et al., 1996).

Recentemente, ensaios clínicos com alta dose de quimioterapia têm sido utilizados em pacientes com carcinoma de mama localmente avançado e metastático com o objetivo de melhorar a sobrevida, modificando a história natural da doença (RAHMAN et al., 1997; AYASH et al., 1998). Entretanto, até o momento, não está comprovada a eficácia deste procedimento terapêutico (HORTOBAGYI et al., 2000).

Se considerarmos a presença ou não de resposta objetiva clínica à quimioterapia neo-adjuvante de acordo com o número de ciclos aplicados, verificamos que não houve diferença significativa estatística quanto à resposta tumoral nas pacientes com doença estádios III_A e III_B, ou seja, a aplicação de quatro ou mais ciclos de quimioterapia não proporcionou uma melhor resposta clínica loco-regional significativa em relação às mulheres que utilizaram até três ciclos.

Os primeiros estudos clínicos de quimioterapia neo-adjuvante em carcinoma de mama localmente avançado utilizavam números de ciclos que variavam de três a quatro com boas respostas clínicas objetivas (De LENA et al., 1978; 1981; RUBENS et al., 1980; HORTOBAGYI et al., 1983; PERLOFF et al., 1988).

BONADONNA et al. (1990) relatam que a resposta local à quimioterapia foi semelhante quando utilizados três ou quatro ciclos. Observações similares foram relatadas por MANSI et al. (1989) de que o número médio de ciclos necessários para alcançar resposta objetiva clínica foi três.

Outros pesquisadores consideram que o número de ciclos administrados deve ser o necessário para alcançar a melhor resposta clínica, respeitando a toxicidade do tratamento. Porém, este procedimento só se justifica se o maior objetivo do tratamento for a cirurgia conservadora (LIPPMAN et al., 1986; SWAIN et al., 1987; CAMPBELL et al., 1988; DANFORTH et al., 1990; SCHWARTZ et al., 1994).

O maior problema prático quanto ao uso da quimioterapia neo-adjuvante é a determinação da extensão do tumor residual, principalmente quando existe a intenção de cirurgia conservadora.

Também, uma remissão completa após quimioterapia neo-adjuvante significa que estas pacientes apresentarão melhor sobrevida em relação às que tiveram menor resposta (HORTOBAGI et al., 2000).

Na avaliação das pacientes com câncer de mama, muitas vezes é difícil estabelecer o estadiamento da doença, principalmente quando consideramos o tamanho do tumor e o envolvimento linfonodal axilar. Em geral, ao exame clínico, há uma tendência de superestimar o tamanho do tumor pelo fato de se levar em conta, duplamente, a espessura da pele e os tecidos moles adjacentes (FORNAGE, TOUBAS, MOREL, 1987). Todavia, métodos de imagem são

freqüentemente utilizados para documentar a extensão da doença com maior precisão. A combinação do exame físico com a mamografia e/ou ultrasonografia permite uma mensuração do tumor mais próxima do achado no anatomopatológico, possibilitando menor erro na avaliação da resposta clínica ao tratamento sistêmico (HERRADA et al., 1997).

Entretanto, no carcinoma localmente avançado, o exame físico permite uma boa correlação do tamanho residual do tumor na mama após quimioterapia com o encontrado no anatomopatológico. Porém, na avaliação do envolvimento linfonodal axilar, a ultra-sonografia proporciona a melhor correlação com a patologia (HERRADA et al., 1997).

Consideramos o exame físico como o único método de avaliação do tamanho do tumor por ser um dado constante registrado nos prontuários das pacientes. Ao estabelecermos a concordância entre a área total tumoral final após quimioterapia e a área patológica, encontramos uma moderada concordância ($\kappa = 0,49$). Porém se avaliarmos, separadamente, mama e linfonodos axilares, verificamos que há uma concordância melhor quando se refere à mama em relação à encontrada nos linfonodos axilares, sugerindo que o exame físico é um bom método de avaliação quando se trata do tumor primário na mama, sendo insuficiente para a avaliação da axila, em se tratando de carcinoma localmente avançado.

Tais observações coincidem com a literatura sobre o assunto, mostrando que o exame físico é um método acurado para a avaliação de tumores

avançados, com as vantagens de ser de simples execução e sem ônus ao paciente; embora saibamos que possam existir diferenças na avaliação entre os examinadores (COCCONI et al., 1984).

É evidente que se tivermos condições para a realização de propedêuticas mais sofisticadas como a mamografia, ultra-sonografia e, recentemente, a ressonância magnética, poderemos ter com mais precisão a extensão real da doença residual após o tratamento sistêmico (FORNAGE et al., 1987; SEGEL, PAULUS, HORTOBAGYI, 1988; HELVIE et al., 1996; GILLES et al., 1994; ABRAHAM et al., 1996; HERRADA et al., 1997), o que nos possibilitaria decidir com mais segurança o próximo procedimento terapêutico.

Ao avaliarmos a resposta patológica loco-regional à quimioterapia neoadjuvante encontramos oito casos (7,84%) que tiveram ausência da doença à macroscopia na peça cirúrgica, sendo que metade deles apresentava, também, ausência de neoplasia à microscopia e correspondia a tumores menores ao exame clínico inicial. Os outros quatro casos com doença residual microscópica correspondiam a tumores do estágio III_B - não inflamatório com tumores mais extensos. O grau histológico analisado em cinco casos demonstrou tratar-se de tumores indiferenciados. A dose ideal calculada para cada paciente foi administrada na maioria dos casos, sendo que o número de ciclos variou de três a quatro.

Estes resultados coincidem com a literatura pertinente, mostrando que tumores menores e indiferenciados respondem melhor à quimioterapia neo-

adjuvante (BONADONNA & VERONESI, 1991; FORREST & ANDERSON, 1991; FISHER & WIKERHAM, 1991; SMITH, 1991; KUERER et al., 1999).

Com base no estudo que realizamos, podemos afirmar que a quimioterapia neo-adjuvante proporciona uma importante redução tumoral nas mulheres com carcinoma de mama localmente avançado estágio clínico III, principalmente naquelas com tumores menores no estágio III_A da doença; ou seja, o tamanho inicial do tumor constituiu importante fator preditivo de resposta loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante, principalmente no estágio III_A da doença.

A quimioterapia neo-adjuvante, além do benefício da citorredução para posterior tratamento cirúrgico e/ou radioterápico, consiste em uma importante modalidade terapêutica que possibilita avaliar em modelo humano o efeito imediato da quimioterapia, podendo através dos seus resultados direcionar o médico oncologista para a melhor conduta terapêutica.

Assim, a contínua pesquisa de fatores clínicos e patológicos preditivos da resposta loco-regional à quimioterapia (CHEVILLARD et al., 1996; COLLECCHI et al., 1998; HONKOOOP et al., 1998; WILLSSHER et al., 1998; MACKAY et al., 2000; HERCHENHORN et al., 2000), possibilitará a identificação de mulheres com carcinoma de mama localmente avançado com pior prognóstico, que poderiam ser beneficiadas com novos tratamentos, como por exemplo a quimioterapia de altas doses, o uso de novos antitumorais e anticorpos monoclonais humanizados (ESTEVA & HORTOBAGYI, 1999) visando a melhorar a sobrevida destas pacientes.

6. Conclusões

1. A quimioterapia neo-adjuvante proporcionou resposta clínica loco-regional em 50,9% das pacientes com carcinoma de mama estágio III, sendo esta resposta mais evidente para o estágio III_A.
2. Não houve correlação entre a idade das pacientes e o estado menopausal com a resposta clínica loco-regional à quimioterapia neo-adjuvante.
3. A quimioterapia neo-adjuvante foi significativamente mais eficaz em mulheres com tumores menores apenas no estágio III_A e o envolvimento linfonodal axilar inicial não esteve correlacionado com a resposta clínica loco-regional na doença estágio III.
4. Não houve correlação entre grau histológico, grau nuclear e a positividade ou não do receptor hormonal com a resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante no estágio III.

5. Não foi possível encontrar correlação entre a resposta loco-regional e a quantidade administrada do esquema quimioterápico e da antraciclina porque a maioria das pacientes utilizou doses próximas do ideal calculado, o mesmo ocorrendo com o número de ciclos aplicados.

6. A quimioterapia neo-adjuvante proporcionou resposta patológica completa loco-regional em 7,84% das mulheres com doença localmente avançada, havendo uma moderada concordância entre a área tumoral total após quimioterapia e a encontrada na patologia.

7. Referências Bibliográficas

AALTOMAA, S.; LIPPONEN, P.; ESKELINEN, M.; ALHAVA, E. SYRJÄNEN, K. - Nuclear morphometry and mitotic indexes as prognostic factors in breast cancer. *Eur. J. Surg.*, **15**:319-24, 1991a.

AALTOMAA, S.; LIPPONEN, P.; ESKELINEN, M.; KOSMA, V. M.; MARIN, S.; ALHAVA, E. SYRJÄNEN, K. - Prognostic scores combining clinical, histological and morphometric variables in assessment of the disease outcome in female breast cancer. *Int. J. Cancer*, **49**:886-92, 1991b.

ABRAHAM, D. C.; JONES, R. C.; JONES, S. E.; CHEEK, J. H.; PETERS, G. N.; KNOX, S. M.; GRANT, M. D.; HAMPE, D. W.; SAVINO, D. A.; HARMS, S. E. - Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*, **78**:91-100, 1996.

ADAMI, H. O.; MALKER, B.; MEIRIK, O. - Age as a prognostic factor in breast cancer. *Câncer*, **56**:898-903, 1985.

AJCC - AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER:– CANCER STAGING MANUAL 5. Lippincott, Raven Publishers; Philadelphia – New York, 1997. p.171-80.

- ALVARENGA, M. - Anatomia patológica da mama. In: PINOTTI, J. A. – **Diagnóstico em mastologia**. São Paulo, Manole, 1980. p.135-65.
- ALVARENGA, M. – Carcinomas da Mama. In: BACCI, C. E.; ALMEIDA, P. C. C.; FRANCO, M. - **Manual de padronização de laudos histopatológicos**. 2ªed., São Paulo, Reichman & Affonso. 1999. p.193-203.
- ANELLI, T. F. M. – Quimioterapia. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; IYEYASU, H.; KOWALSKI, L. P. - **Bases da oncologia**. São Paulo, Lemar, 1998. p. 457-78.
- ARNOLD, D. I. & LESNICK, G. I. - Survival following mastectomy for stage III breast cancer. **Am. J. Surg.**, **137**:362-6, 1979.
- AYASH, L. J.; ELIAS, A., IBRAHIM, J.;SCHWARTZ, G.; WHEELER, C.; REICH, E.; LYNCH, C.; WARREN, D.; SHAPIRO, P.; RICHARSON, P.; HURD, D.; SCHNIPPER, L.; FREI III, E.; ANTMAN, K. - High-dose multimodality therapy with autologous stem - cell support for stage III_B breast carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, **16**:1000-7, 1998.
- BACLESSE, F. - Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast. **Am. J. Roentg. Rad. Ther.**, **62**:311-9, 1949.
- BACLESSE, F. - Five-year results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays. **Ann. Surg.**, **161**:103-4, 1965.
- BEARMAN, S.I.; SHPALL, E.J.; JONES, P.J.; CAGNONI, P.J.; ROSS, M. – High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell support for metastatic and high-risk primary breast cancer. **Semin. Oncol.**, **23(Suppl.2)**: 60-7, 1996.

BEDWINEK, J.; RAO, V. D.; PEREZ, C.; LEE, J; FINEBERG, B. - Stage III and localized stage IV breast cancer: irradiation alone VS irradiation plus surgery. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*, **8**:31-6, 1982.

BÉLEMBAOGO, E.; FEILLEL, V.; CHOLLET, P.; CURÉ, H.; VERELLE, P.; KWIATKOWSKI, F.; ACHARD, J. L.; Le BOUËDEC, G.; CHASSAGNE, J.; BIGNON, Y. J.; LATOUR, M.; LAFAYE, C.; DAUPLAT, J. - Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur. J. Cancer*, **28A**:896-900, 1992.

BEZWODA, W. R.; ESSER, J. D.; DANSEY, R.; VESSEL, I.; LANG, M. - The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. *Cancer* **68**: 867-72, 1991.

BLACK, M. M. & SPEER, F. D. - Nuclear structure in cancer tissues. *Surg. Gynecol. Obstet.* **105**:97-102, 1957.

BLACK, M. M.; BARCLAY, T. H. C.; HANKEY, B. F. - Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer*, **36**:2048-55, 1975.

BLOOM, H. J. G. & RICHARDSON, W. W. - Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br. J. Cancer*, **11**:359-77, 1957.

BONADONNA, G. & VALAGUSSA, P. - Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N. Eng. J. Méd.* **304**:10-5, 1981.

BONADONNA, G. – Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **7**:1380-97, 1989.

BONADONNA, G.; VERONESI, U.; BRAMBILLS, C.; FERRARI, L.; LUINI, A.; GRECO, M.; BARTOLI, C.; YOLDI, G. C.; ZUCALI, R.; RITHE, F.; ANDREOLA, S.; SILVESTRINI, R.; Di FRONZO, G.; VALAGUSSA, P. – Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J. Natl. Cancer Inst.**, **82**:1539-45, 1990.

BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; BRAMBILLA, C.; MOLITERNI, A.; ZAMBETTI, M.; FERRARI, L. - Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and / or endocrine therapy. **Semin. Oncol.**, **18**:514-5, 1991.

BONADONNA, G. & VERONESI, U. - Primary medical therapy: Milan experience. In: POWLES, T. J.; SMITH, I. E. - J. B. - **Medical management of breast cancer**. Lippincott Company, Philadelphia, 1991. p.267-71.

BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; BRAMBILLA, C.; FERRARI, L.; MOLITERNI, A.; TEREZIANI, M.; ZAMBETTI, M. - Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. **J. Clin. Oncol.**, **16**:93-100, 1998.

BOUCHARD, J. - Advanced Cancer Of the Breast - Treated primarily with irradiation. **Radiology**, **84**:823-42, 1965.

BRAIN, E.; GARRINO, C.; MISSET, J. L. - Long – term prognostic and predictive factors in 107 stage II / III breast cancer patients treated with anthracycline – based neoadjuvant chemotherapy. **Br. J. Cancer**, **79**:1360-7, 1997.

BRUCKMAN, J. E.; HARRIS, J. R.; LEVENE, M. B.; CHAFFEY, J. T.; HELLMAN, S. - Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. **Cancer**, **43**:985-93, 1979.

- CAMPBELL, I. R.; GREEN, J. A.; ERRINGTON, R. D.; LEINSTER, S. J.; MYINT, S.; WARENIUS, H. M. - Sequential chemotherapy, surgery and radiotherapy in locally advanced breast cancer. *Clin. Radiol.*, **39**:442-5, 1988.
- CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. - Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, **63**:181-7, 1989.
- CHANG, S.; PARKER, S. L.; PHAM, T.; BUZDAR, A. V.; HURSTING, S. D. – Inflammatory breast carcinoma in incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results program of the National Cancer Institute 1975 – 1992. *Cancer*, **82**:236-46, 1998.
- CHEVILLARD, S.; POUILLART, P.; BELDJORD, C.; ASSELAIN, B.; BEUZEBOC, P.; MAGDELÉNAT, H.; VIELH, P. - Sequential assessment of multidrug resistance phenotype and measurement of s-phase fraction as predictive markers of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, **77**:292-300, 1996.
- CHU, E. & De VITA, V. T. - Principles of cancer management: chemotherapy. In: De VITA, V. T. JR.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. - Cancer - principles e practice of oncology. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001. p.289-302.
- CLARCK, G. M. – Prognostic and predictive factors. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. - **Diseases of the breast**. 2^{ed}, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.489-514.
- COCCONI, G.; di BLASIO, B.; ALBERTI, G.; BISAGNI, G.; BOTTI, E.; PERACCHIA, G – Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res. Treat.*, **4**:309-14, 1984.

- COCCONI, G.; di BLASIO, B.; BISAGNI, G.; ALBERTI, G.; BOTTI, E.; ANGHINONI, E. - Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.*, **13**:226-32, 1990.
- COLLECCHI, P.; BALDINI, E.; GIANNESI, P.; NACCARATO, A. G.; PASSONI, A.; GARDIN, G.; RONCELLA, M.; EVANGELISTA, G.; BEVILACQUA, G.; CONTE, P. F. - Primary chemotherapy in locally advanced breast cancer (LABC): effects on tumour proliferative activity, bcl-2 expression and the relationship between tumour regression and biological markers. *Eur. J. Cancer*, **34**:1701-4, 1998.
- CROSBY, C. H. & BARCLAY, T. H. C. Carcinoma of the breast: surgical management of patients with special conditions. *Cancer*, **28**: 1628, 1971.
- DANFORTH, D. N.; LIPPMAN, M. E.; McDONALD, H.; BADER, J.; EGAN, E.; LAMPERT, M.; STEINBERG, S. M.; SWAIN, S. M. - Effect of preoperative chemotherapy on mastectomy for locally advanced breast cancer. *Am. Surg.*, 56:6-11, 1990.
- DAVIS, B. W.; GELBER, R. D.; GOLDBIRSCHE, A.; HARTMANN, W. H.; LOCHER, G. W.; REED, R.; GOLOUH, R.; SÁVE-SÖDERBERGH, J.; HOLLOWAY, L.; RUSSELL, I.; RUDENSTAM, C. M. – Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*, **58**:2662-70, 1986.
- DECLARACIÓN DE HELSINK – Recomendaciones para guiar los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. *Bol. Of. Sanit. Panam.*, **108**(5-6): 626-37, 1990.

DE LA ROCHEFORDIERE, A.; ASSELAIN, B.; CAMPANA, F.; SCHOLL, S. M.; FENTON, J.; VILCOQ, J. R.; DURAND, J.C.; POUILLART, P.; MAGDELENAT, H.; FOURQUET, A. - Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet*, **341**:1039-43, 1993.

DE LENA, M.; ZUCALI, R.; VIGANOTTI, G.; VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G. - Combined chemotherapy - radiotherapy approach in locally advanced (T_{3b} - T₄) breast cancer. *Cancer Chemother., Pharmacol.* **1**:53-9, 1978.

DE LENA, M.; VARINI, M.; ZUCALI, R.; VIGANOTTI, G.; VALAGUSSA, P.; VERONESI, U.; BONADONNA, G. - Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials* **4**: 229 – 36, 1981.

DICKSON, R. B. & LIPPMAN, M. E. – Cancer of the breast. In: De VITA, V. T. JR.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. Cancer – Principles e practice of oncology. 6th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.1633-717.

DOUSSAL, V. LE.; TUBIANA-HULIN, M.; FRIEDMAN, S.; HACENE, K.; SPYRATOS, F.; BRUNET, M. - Prognostic value of histologic grade nuclear components of scarff-bloom-richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*, **64**:1914 -21, 1989.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS AND COLLABORATIVE GROUP -
Polychemotherapy for early breast cancer: na overview of the randomised trials. *Lancet*, **352**:930-42, 1998.

ELLEDGE, R. M. & FUQUA, S. A. - Estrogen and progesterone receptors. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. - **Diseases of the breast**. 2a. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. p.471-88.

ELSTON, C. W. & ELLIS, I. O. - Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. ***Histopathology***, **19**:403-10, 1991.

ESTEVA, F. J. & HORTOBAGYI, G. N. - Locally advanced breast cancer. ***Hematol Oncol Clin North Am*** **13**: 457 - 72, 1999.

FELDMAN, L. D.; HORTOBAGYI, G. N.; BUZDAR, A. U.; AMES, F. C.; BLUMENSCHNEIN, G. R. - Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. ***Cancer Res.***, **46**:2578-81, 1986.

FISHER, B.; SLACK, N. H.; BROSS, I. D. J. - Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. ***Breast Cancer***, **28**:1071-80, 1969.

FISHER, E. R.; REDMOND, C.; FISHER, B. - Histologic grading of breast cancer. ***Pathol. Ann.***, **15**:239-51, 1980a.

FISHER, E. R.; REDMOND, C.; FISHER, B. – Contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology – an overview of findings. ***Cancer***, **46**:1009-25, 1980b.

FISHER, E. R.; REDMOND, C.; FISHER, B. - Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project. VIII Relationship of chemotherapeutic responsiveness to tumor differentiation. ***Cancer***, **51**:181-91, 1983a.

FISHER, B.; GUNDUZ, N.; SAFFER, E. A. – Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. ***Cancer Res.***, **43**:1488-92, 1983b.

FISHER, E. R.; SASS, R.; FISHER, B. - Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project - Correlations with concordant and discordant estrogen and progesterone receptors. **Cancer**,**59**:1554-9, 1987.

FISHER, B. & WICKERHAM, D. L. - Preoperative systemic therapy for the treatment of primary breast cancer. In: POWLES, T. J.; SMITH, I. E. - J. B. Medical management of breast cancer. Lippincott Company, Philadelphia. 1991. p.281-6.

FISHER, B. & MAMOUNAS, E.P. - Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **13**:537-40, 1995.

FISHER, B.; BROWN, A.; MAMOUNAS, E.; WIEAND, S.; ROBIDOUX, ^a; MARGOLESE, G. R.; CRUZ JR, A., B.; FISHER, E. R.; WICKERHAM, D. L.; WOLMARK, N.; DeCILLIS, A.; HOEHN, J.; LEES, A. W.; DIMITROV, N. V. – Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. **J. Clin. Oncol.**, **15**:2483-93, 1997.

FISHER, B.; BRYANT, J.; WOLMARK, N. MAMOUNAS, E.; BROWN, A.; FISHER, E. R.; WICKERHAM, D. L.; BEGOVIC, M.; DeCILLIS, A.; ROBIDOUX, A.; MARGOLESE, R. G.; CRUZ, A. B.; HOEHN, J. L.; LEES, A. W.; DIMITROV, N. V.; BEAR, H. D. - Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **16**:2672-85, 1998.

FORNAGE, B. D.; TOUBAS, O.; MOREL, M. - Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. **Cancer**, **60**: 765-71, 1987.

FORREST, A. P. M.; CHETTY, U.; MILLER, W. R.; LEVACK, P. A.; HAWKINS, R. A.; SMYTH, J. F.; ANDERSON, T. J. – A human tumour model.

Lancet, **11**: 840-2, 1986.

FORREST, A. P. M. & ANDERSON, E. D.C. - Primary medical therapy: Edinburgh experience. In: POWLES, T. J.; SMITH, I. E. - J. B. - Medical management of breast cancer. Lippincott Company, Philadelphia, 1991. p.273-80.

FRACCHIA, A. A.; EVANS, J. F.; EISENBERG, B. L. – Stage III carcinoma of breast : a detailed analysis. **Ann. Surg.**, **19**:705-10, 1980.

GARDIN, G.; ROSSO, R.; CAMPORA, E.; REPETTO, L.; NASO, C.; CANAVESE, G.; CATTURICH, A.; CORVÒ, R.; GUENZI, M.; PRONZATO, P.; BALDINI, E.; CONTE, P. F. - Locally advanced non-metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach. **Eur. J. Cancer**, **31A**:1428-33, 1995.

GILLES, R.; GUINEBRETIERE, J. M.; TOUSSAINT, C.; SPIELMAN, M.; MASSELOT, F.; VANEL, D. - Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. **Radiology**, **191**:633-8, 1994.

GOLDIE, J. H. & COLDMAN, A. J. – A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. **Cancer Treat. Rep.**, **63**:1727-33, 1979.

GOLDIE, J. H. & COLDMAN, A. J. – Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. **Cancer Treat. Rep.**, **77**:923-31, 1983.

GOLDING, P. - The treatment of inoperable carcinoma of the breast porst-smouth 1960-1969. **Proc. Roy Soc. Med.**, **69**:13-5, 1976.

- GUTTMANN, R. – Radiotherapy in locally advanced cancer of the breast. **Cancer**, **20**:1046-50, 1967.
- HAAGENSEN, C. D. & STOUT, A. P. – Carcinoma of the breast: II. Criteria of operability. **Ann. Surg.**, **118**:859-1051, 1943.
- HAAGENSEN, C. D. – Carcinoma Inflamatório. In: HAAGENSEN, C. D.-
Doenças da mama. 3^a ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986a. p.829-35,
- HAAGENSEN, C. D. - História do tratamento cirúrgico do carcinoma de mama – 1863 a 1921. In: HAAGENSEN, C. D.-**Doenças da mama**. 3^a ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986b. p.889-96.
- HARRIS, J. R.; SAWICKA, J.; GULMAN, R.; HELLMAN, S. – Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. **Rad. Oncol. Biol. Phys.**, **9**:345-9, 1983.
- HARVEY, J. M.; de KLERK, N. H.; STERRETT, G. F. - Histological grading in breast cancer: interobserver agreement, and relation to other prognostic factors including ploidy. **Pathology**, **24**:63-8, 1992.
- HAYWARD, J. L.; CARBONE, P. P.; HEUSON, J. C.; KUMAOKA, S.; SEGALOFF, A.; RUBENS, R. D. – Assesment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. **Cancer**, **39**:1289-94, 1977.
- HELVIE, M. A.; JOYNT, L. K.; CODY, R. L.; PIERCE, L.; ADLER, D. D.; MERAJVER, S. D. - Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. **Radiology**, **198**:327-32, 1996.

HENSON, D.E. E.; RIES, L.; FREEDMAN, L. S.; CARRIAGA, M. - Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. **Câncer**, **68**:2142-9, 1991.

HERCHENHORN, D.; REZENDE, L. M.; THULER, C.; MAIA, R. C.; MEDINA, M.; COSTA, M. A. D. - Quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado: análise imunohistoquímica é preditiva da resposta à quimioterapia. **Rev. Bras. Cancerol.**, **46**:163-71, 2000.

HERRADA, J.; IYER, R. B.; ATKINSON, E. N.; SNEIGE, N.; BUZDAR, A. U.; HORTOBAGYI, G. N. - Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. **Clin. Cancer Res.**, **3**:1565-9, 1997.

HONKOOP, A. H.; van DIEST, P. J.; de JONG, J. S.; LINN, S. C.; GIACCONE, G.; HOEKMAN, K.; HOEKMAN, K.; WAGSTAFF, J.; PINEDO, H. M. - Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. **Br. J. Cancer**, **77**:621-6, 1998.

HORTOBAGYI, G. N.; SPANOS, W.; MONTAGUE, E. D.; BUZDAR, A. U.; YAP, H. Y.; BLUMENSCHHEIN, G. R. - Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy, and combination chemioimmunotherapy. **Int.J. Rad. Oncol. Biol. Phys.**, **9**:643-65, 1983.

HORTOBAGYI, G. N. - Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. **Cancer**, **74**:416-23, 1994.

HORTOBAGYI, G. N.; BUZDAR, A. U.; STROM, E. A.; AMES, F. C.; SINGLETARY, S.E. - Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. **Cancer Lett.**, **90**:103-9, 1995.

HORTOBAGYI, G. N. - Treatment of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, **339**:974-84, 1998.

HORTOBAGYI, G. N.; SINGLETARY, S. E.; STROM, E. A. – Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. - **Diseases of the breast**. 2a. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. p.645-60.

HOST, H. & LUND, E. – Age as a prognostic factor in breast cancer. **Cancer**, **57**: 2217-9, 1986.

HRYNIUK, W. M.; FIGUEREDO, A.; GOODYEAR, M. - Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. **Semin. Oncol.**, **14 (suppl 4)**:3-11, 1987.

HRYNIUK, W. M. - Dose intensification. In: POWLES. T. J. & SMITH, I. E. Medical management of breast cancer. Lippincott Company, Philadelphia, 1991. p.153-60.

JACQUILLAT, C.; WEIL, M.; BAILLET, F.; AUCLERC, G.; HOUSSET, M.; AUCLERO, M.; SELLAME, M.; JINDANI, A.; THILL, L.; SOUBRANE, C.; KHAYAT, D. - Results a conservative treatment combining induction (of neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (III_A - III_B). **Cancer**, **61**:1977-82, 1988.

JACQUILLAT, C.; WEIL, M.; BAILLET, F.; BOREL, C.; AUCLERC, G.; MAUBLANC, M. A.; HOUSSET, M.; FORGET, G.; THILL, L.; SOUBRANE, C.; KHAYAT, D. - Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. **Cancer**, **66**:119-29, 1990.

JAIYESIMI, I. A.; BUZDAR, A. V.; HORTOBAGYI, G. N. - Inflammatory breast cancer: A review. **J. Clin. Oncol.**, **10**:1014-24, 1992.

KUERER, H. M.; NEWMAN, L. A.; BUZDAR, A. U.; HUNT, K. K.; DHINGRA, K.; BUCHHOLZ, T. A.; BINKLEY, S. M.; AMES, F. C.; FEIG, B. W.; ROSS, M. I.; HORTOBAGYI, G. N.; SINGLETARY, S. E. - Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. **Am. J. Surg.**, **176**: 502-9, 1998.

KUERER, H. M.; NEWMAN, L. A.; SMITH, T. L.; AMES, F. C.; HUNT, K. K.; DHINGRA, K.; THERIAULT, R. L.; SINGH, G.; BINKLEY, S. M.; SNEIGE, N.; BUCHHOLZ, T. A.; ROSS, M. I.; McNEESE, M. D.; BUZDAR, A. U.; HORTOBAGYI, G. N.; SINGLETARY, S. E. - Clinical Course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. **J. Clin. Oncol.**, **17**:460-9, 1999.

KUUKASJÄRVI, T.; KARHU, R.; TANNER, M.; KÄHKÖNEN, M.; SCHÄFFER, A.; NUPPONEN, N.; PENNANEN, S.; KALLIONIEMI, A.; .; KALLIONIEMI, O. P.; ISOLA, J. - Genetic heterogeneity and clonal evolution underlying development of asynchronous metastasis in human breast cancer. **Cancer Res.**, **7**:1597-1604, 1997.

LANDIS, J.R. & KOCH, G.G. - The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, **33**:159-74, 1977.

LEE, B. I. & TANNENBAUM, N. E. – Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty – eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **39**:580-95, 1924.

- LEVINE, P. H.; STEINHORN, S. C.; RIES, L. G.; ARON, J. L. - Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance. Epidemiology and end results (SEER) program. **J. Natl. Cancer Inst.**, **74**:291-7, 1985.
- LIPPMAN, M. E.; ALLEGRA, J. C.; TROMPSON, B.; SIMON, R.; BARLOCK, A.; GREEN, L.; HUFF, K. K.; Do, H. M. T.; AITKEN, S. C.; WARREN, R. - The relation between estrogen receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. **N. Eng. J. Med.**, **298**:1223-8, 1978.
- LIPPMAN, M. E.; SORACE, R. A.; BAGLEY, C. S.; DANFORTH, D. W.; LICHTER, A.; WESLEY, M. N. – Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radioation therapy with without debulking surgery. **NCI Monographs**, **1**:153-9, 1986.
- LUCAS, F. V. & PEREZ-MESA, C. – Inflammatory carcinoma of the breast. **Cancer**, **41**:1595-605, 1978.
- MACKAY, H. J.; CAMERON, D.; RAHILLY, M.; MACKEAN, M. J.; PAUL, J.; KAYE, S. B.; BROWN, R. - Reduced MLH1 expression in breast tumors after primary chemotherapy predicts disease-free survival. **J. Clin. Oncol.**, **18**:87-93, 2000.
- MAKRIS, A.; POWLES, T. J.; DOWSETT, M.; OSBORNE, C. K.; TROTT, P. A.; FERNANDO, I. N.; ASHLEY, S. E.; ORMEROD, M. G.; TITLEY, J. C.; GREGORY, R. K.; ALLRED, D. C. - Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. **Clin. Cancer Res.**, **3**:593 - 600, 1997.
- MANNI, A.; ARAFAH, B.; PEARSON, O. H. - Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy. **Cancer**, **46**:2838-44, 1980.

MANSI, J. L.; SMITH, I. E.; WALSH, G.; A'HERN, R. P.; HARMER, C. L.; SINNETT, H.D.; TROTT, P.A.; FISHER, C.; MCKINNA, A. - Primary medical therapy for operable breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **25**:1623-7, 1989.

MANSOUR, E. G.; RAVDIN, P. M.; DRESSLER, L. - Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer*, **74**:381-99, 1994.

MAURIAC, L.; DURAND, M.; AVRIL, A.; DILHUYDY, I. M. – Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3cm. *Ann. Oncol.*, **2**:347-54, 1991.

MCCREADY, D. R.; HORTOBAGYI, G. N.; KAU, S. W.; SMITH, T. L.; BUZDAR, A. U.; BALCH, C. M. - The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch. Surg.*, **124**:21-5, 1989.

MCGUIRE, W. L. – Estrogen receptor versus nuclear grade as prognostic factors in axillary node negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **6**:1071-2, 1988.

MERKEL, D. E. & OSBORNE, K. – Prognostic factors in breast cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, **4**:641-52, 1989.

MEYER, A. C.; DOCKERTY, M. B.; HARRINGTON, S. W. – Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **87**:417-24, 1948.

MONTAGUE, E. D. & FLETCHER, G. H. - Local regional effectiveness of surgery and radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Cancer*, **55**:2266-72, 1985.

MORREL, L. E.; LEE, Y. J.; HURLEY, J. – A phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. *Cancer*, **82**:503-11, 1998.

- MUELLER, C. B.; AMES, F.; ANDERSON, G. D. – Breast cancer in 3,5 / 58 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. ***Surgery***, **83**:123-8, 1978.
- NEMOTO, T.; VANA, J.; BEDWANI, R. N.; BAKER, H. W.; MCGREGOR, F. H.; MURPHY, G. P. - Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. ***Cancer***, **45**:2917-24, 1980.
- NIXON, A. J.; NEUBERG, D.; HAYES, D. F.; GELMAN, R.; CONNOLLY, J. L.; SCHNITT, S.; ABNER, A.; RECHT, A.; VICINI, F.; HARRIS, J. R. - Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. ***J. Clin. Oncol.***, **12**:888-94, 1994.
- NIXON, A. J.; SCHNITT, S. J.; GELMAN, R.; GAGE, I.; BORNSTEIN, B.; HETEKIDIS, S.; RECHT, A.; SILVER, B.; HARRIS, J. R.; CONNOLLY, J. L. - Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. ***Cancer***, **78**:1426-31, 1996.
- NOETHER, G. E. – Sample size determination for common nonparametric tests. ***JASA***, **82**:645-7, 1987.
- NORTON, L. & SIMON, R. – The norton simon hypothesis revisited. ***Cancer Treat. Rep.***, **70**:163-9, 1986.
- NORTON, L. - Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. ***Semin. Oncol.***, **24(suppl 10)**:S10-3 - S10-10, 1997.
- OSBORNE, C. K.; YOCHMOWITZ, M. G.; KNIGHT, W. A.; MCGUIRE, W. L. - The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. ***Cancer***, **46**:2884-8, 1980.

PEREZ, C. A.; GRAHAM, M. L.; TAYLOR, M. E.; LEVY, J. F.; MORTIMER, J. E.; PHILPOTT, G. W.; KUCIK, N. A. – Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Noninflammatory **Cancer**, **74(Suppl)**:453-65, 1994a.

PEREZ, C. A.; FIELDS, J. N.; FRACASSO, P. M.; PHILPOTT, G.; SOARES, R. L.; TAYLOR, M. E.; LOCKETT, M. A.; RUSH, C. – Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. **Cancer**, **74(Suppl.)**:466-76, 1994b.

PERLOFF, M. & LESNICK, G. J. - Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. **Arch. Surg.**, **117**:879-81, 1982.

PERLOFF, M.; LESNICK, G. J.; KORZUN, A.; CHU, F.; HOLLAND, J. F.; THIRLWELL, M. P.; ELLISON, R. R.; CAREY, R. W.; LEONE, L.; WEINBERG, V.; RICE, M. A.; WOOD, W. C. - Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemia group B study. **J. Clin. Oncol.**, **6**:261-9, 1988.

PINDER, S. E.; MURRAY, S.; ELLIS, I. O.; TRIHIA, H.; ELSTON, C. W.; GELBER, R. D.; GOLDBIRSCH, A.; LINDTNER, J.; CORTÉS-FUNES, H.; SIMONCINI, E.; BYRNE, M. J.; GOLOUH, R.; RUDENSTAM, C. M.; CASTIGLIONE-GERTSCH, M.; GUSTERSON, B. A. - The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. **Cancer**, **83**:1529-39, 1998.

POWLES, T. J.; HICKISH, T.F.; MAKRIS, A.; ASHLEY, S. E.; O'BRIEN, M. E. R.; TIDY, V. A.; CASEY, S.; NASH, A. G.; SACKS, N.; COSGROVE, D.; MacVICAR, D.; FERNANDO, I.; FORD, H. T. - Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **13**:547-52, 1995.

- RAHMAN, Z. U.; FRYE, D. K.; BUZDAR, A. U.; SMITH, T. L.; ASMAR, L.; CHAMPLIN, R. E.; HORTOBAGYI, G. N. - Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **15**:3171-7, 1997.
- RAVDIN, P. M.; GREEN, S.; DORR, T. M.; McGUIRE, W.L.; FABIAN, C.; PUGH, R.P.; CARTER, R.D.; RIVKIN, S.E.; BORST, J.R.; METCH, B.; OSBORNE, C.K. - Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor - positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective south west oncology group study. **J. Clin. Oncol.**, **10**:1284-8, 1992.
- REMVIKOS, Y.; JOUVE, M.; BEUZEBOC, P.; VIEHL, P.; MAGDELENAT, H.; POUILLART, P. - Cell cycle modifications of breast cancers during neoadjuvant chemotherapy: a flow cytometry study on fine needle aspirates. **Eur. J. Cancer**, **29A**:1843-8, 1993.
- RODENLUIJ, S.; RICHEL, D. J.; VAN DER WALL, E.; SCHOMAGEL, J.H.; BAARS, J.W.; KONING, C.C.E.; PETERSE, J.L.; BORGER, J.H.; NOOIJEN, W.J.; BAKX, R.; DALESIO, O.; RUTGERS, E. - Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor - stem cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph node involvement. **Lancet**, **352**: 515-9, 1998.
- ROSEN, P.P.; GROSHEN, S.; SAIGO, P. E. KINNE, D.W.; HELLMAN, S. – Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. **J. Clin. Oncol.**, **7**:1239-51, 1989.

- ROSEN, P. P.; GROSEHN, S.; KINNE, D. - Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0 / T2N0M0 patients with long-term follow up. *J. Clin. Oncol.*, **11**:2090-100, 1993.
- RUBENS, R. D.; ARMITAGE, P.; WINTER, P. I.; TONG, D.; HAYWARD, J. L. – Prognosis in inoperable stage III carcinoma of the breast. *Eur. J. Cancer*, **13**:805-11, 1977.
- RUBENS, R. D.; SEXTON, S.; TONG, D.; WINTER, P.J.; KNIGHT, R.K.; HAYWARD, J.L. - Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer*, **16**:351-6, 1980.
- SCHABEL, F. M. - Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer*, **35**:15-24, 1975.
- SCHNITT, S. & GUIDI, A. J. – Pathology and biological markers of invasive breast cancer. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. - **Diseases of the breast**. 2a. ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.425-70.
- SCHOLL, S. M.; FOURQUET, A.; ASSELAIN, B.; PIERGA, J. Y.; VILCOQ, J. R.; DURAND, J.C.; DORVAL, T.; PALANGIÉ, T.; JOUVE, M.; BEUZEBOC, P.; GARCIO-GIRALT, E.; SALMON, R. J.; de la ROCHEFORDIÈRE, A.; CAMPANA, F.; POUILLART, P. - Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur. J. Cancer*, **30A**:645-52, 1994.
- SCHWARTZ, G. F.; BIRCHANSKY, C. A.; KOMARNICKY, L. T.; MANSFIELD, C. M.; CANTOR, R. I.; BIERMANN, W. A.; FELLIN, F. M.; McFARLANE, J. - Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer*, **73**:362-9, 1994.

- SEGEL, M. C.; PAULUS, D. D.; HORTOBAGYI, G. N. - Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. **Radiology**, **169**:49-54, 1988.
- SHELDON, T.; HAYES, D. F.; CADY, B.; PARKER, L.; OSTEEN, R.; SILVER, B.; RECHT, A.; COME, S.; HENDERSON, C.; HARRIS, J.R. - Primary radiation therapy for locally advanced cancer. **Cancer**, **60**:1219-25, 1987.
- SHERRY, M. M.; JOHNSON, D. H.; PAGE, D. L.; GRECO, F. A.; HAINSWORTH, J. D. - Inflammatory carcinoma of the breast. **Am. J. Med.**, **79**:355-64, 1985.
- SKIPPER, H. E. - Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. **Cancer**, **28**:1479-99, 1971.
- SMITH, I. E. - Primary (neoadjuvant) medical therapy: introduction. In: Medical management of breast cancer. POWLES, T. J. & SMITH, I. E. – Philadelphia, Lippincott Company, 1991. p.259-66.
- SPANOS, W. I.; MONTAGUE, E. D.; FLETCHER, G. H. - Late complications of radiation only for advanced breast cancer – **Rad. Oncol. Biol. Phys.**, **6**: 1473-6, 1980.
- STOLL, B. A. – Does the malignancy of breast cancer vary with age? **Clin. Oncol.** **2**:73-7, 1976.
- SUNDERLAND, M. C. & McGUIRE, W. - Prognostic indicators in invasive breast cancer. **Surg. Clin. North Am.**, **70**:989-1005, 1990.
- SURBONE, A. & NORTON, L. – Le basi cinetiche delle neoplasie mammarie. **Minerva Med.**, **85**:7-15, 1994.

- SWAIN, S. M.; SORACE, R. A.; BAGLEY, C. S.; DANFORTH, JR, D. N.;
BADER, J.; WESLEY, M. N.; STEINBERG, M. S.; LIPPMAN, M. E. -
Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally
advanced nonmetastatic breast cancer. **Cancer Res.**, **47**:3889-94, 1987.
- SWAIN, S. M. & LIPPMAN, M. E. -Tratamento do câncer de mama Estádio III –
Câncer de mama localmente avançado. In: Brand, K. L. & Copeland III, E.
M. **Mama.**, 955-76, 1994.
- TEIXEIRA, M. R.; PANDIS, N. BARDI, G.; ANDERSEN, J. A.; HEIN, S. - Karyotypic
comparisons of multiple tumorous and macroscopically normal surrounding
tissue samples from patients with breast cancer. **Cancer Res.**, **56**:855-9, 1996.
- TOWNSEND, C. M.; ABSTON, S.; FISH, J. C. – Surgical adjuvant treatment of
locally advanced breast cancer. **Ann. Surg.**, **5**:604-10, 1985.
- UICC - (UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER) – TNM Classificação dos
tumores malignos. 5ª. ed., 1998. p.128-35.
- WILLSHER, P. C.; PINDER, S. E.; GEE, J. M.; ELLIS, I. O.; CHAN, S. Y.;
NICHOLSON, R. I; BLAMEY, R. W.; ROBERTSON, J. F. - C-erbB2
expression predicts response to preoperative chemotherapy for locally
advanced breast cancer. **Anticancer Res.**, **18**:3695-8, 1998.
- WOLF, A. C. & DAVIDSON, N. E. – Primary systemic therapy in operable breast
cancer. **J. Clin. Oncol.**, **18**:1558 -69, 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – Research of the menopause. **WHO –
Thechnical report.** Geneva, WHO, 1981.

VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G.; VERONESI, U. - Patterns of relapse and survival in operable breast carcinoma with positive and negative axillary nodes. *Tumori*, **64**:241-58, 1978.

ZUCALI, R.; USLENGHI, C.; KENDA, R.; BONADONNA, G. –Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radioterapy followed by radical mastectomy. *Câncer*, **37**:1422-31, 1976.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/ PRPG/06/95 -
Normas ABNT. 1995. 8p.

9. Anexos

9.1. ANEXO 1

CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

TABELA A₁

ESTIMATIVA DE ÁREA TUMORAL INICIAL EM MULHERES COM DOENÇA ESTÁDIO IIIA

	n	ÁREA TUMORAL ESTIMADA (mm ²)			p VALOR ^(a)
		MÉDIA	d.p.	MEDIANA	
Com resposta objetiva	19	4.864,47	1.754,80	4.600	0,03
Sem resposta objetiva	13	7.019,23	2.917,35	6.700	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

9.2. ANEXO 2

TNM – CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA (UICC - 1998)

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1 ¹	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1 ¹	N1 ²	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio III_A	T0	N2	M0
	T1 ¹	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio III_B	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

*Nota: 1. T1 inclui T1mic(microinvasão de 0,1cm ou menos em sua maior dimensão).
2. O prognóstico de pacientes com pN1a é similar ao de pacientes com pN0.*

9.3. ANEXO 3

INTERVALO MÉDIO ENTRE OS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA

O intervalo médio, em dias, é calculado somando-se os intervalos entre os ciclos aplicados de quimioterapia, divididos pelo número total de ciclos.

Ao avaliar o intervalo médio, em dias, entre os ciclos aplicados de quimioterapia, verificamos que não houve diferença significativa entre os mesmos que possa justificar uma influência na resposta clínica na amostra estudada (TABELA A₂).

TABELA A₂

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO O INTERVALO MÉDIO ENTRE OS CICLOS ADMINISTRADOS

ESTÁDIO	RESPOSTA	n	INTERVALO MÉDIO (DIAS)			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	d.p.	MEDIANA	
III _A	Sim	19	25,5	4,29	28,0	0,92
	Não	13	26,6	6,31	23,5	
III _B	Sim	35	27,0	3,84	27,3	0,64
	Não	39	27,4	4,29	28,0	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

9.4. ANEXO 4

FICHA DE COLETA DE DADOS

1. Nº. da Ficha |__| |__| |__|

2. Nº. HC |__| |__| |__| |__| |__| - |__|

3. Idade |__| |__| anos

4. Status menopausal: 1. pré |__| 2. pós |__|

5. Diagnóstico: 1. PAAF |__| 2. Biópsia por agulha grossa |__|
3. Biópsia incisional |__|

6. Área Tumoral Clínica

6.1. Área tumoral clínica: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Mama |__| |__| |__| X |__| |__| |__| mm = mm^2 \\ \text{Axila |__| |__| |__| X |__| |__| |__| mm = mm^2 \end{array} \right.$

6.2. Área total tumoral clínica: mm²

7. Características do Tumor

7.1. Grau histológico: 1. GH I |__| 2. GH II |__| 3. GH III |__| 4. ign |__|

7.2. Grau nuclear: 1. GN I |__| 2. GN II |__| 3. GN III |__| 4. ign |__|

7.3. Invasão angiolinfática: 1. presente |__| 2. ausente |__| 3. ign |__|

7.4. Receptores hormonais: Nº. exame Data ___/___/___

☒ Receptor de estrógeno 1. positivo |__| 2. negativo |__| 3. ign |__|

☒ Receptor de progesterona 1. positivo |__| 2. negativo |__| 3. ign |__|

8. Classificação Clínica – TNM

8.1. cT: 1. T0 |__| 2. T1 |__| 3. T2 |__| 4. T3 |__|

5. T4a |__| 6. T4b |__| 7. T4c |__| 8. T4d |__|

8.2. cN: 1. N0 |__| 2. N1 |__| 3. N2 |__|

8.3. Estádio clínico: 1. III A |__| 2. III B |__|

9. Tratamento Quimioterápico Neo-adjuvante

- ✍ FAC |__| | AC |__| | 3M |__| |
- ✍ Dose total calculada do esquema mg
- ✍ Dose aplicada do esquema mg % da dose aplicada do esquema
- ✍ Dose total calculada da antraciclina mg
- ✍ Dose aplicada da antraciclina mg
- ✍ % da dose aplicada da antraciclina
- ✍ Nº. de ciclos aplicados:
- ✍ Data 1º. Ciclo ____/____/____ Data do último ciclo: ____/____/____
- ✍ Intervalo médio entre os ciclos: dias

10. Área Tumoral Clínica Pós-Quimioterapia

10.1. Área tumoral clínica:

Pós - Quimioterapia { Mama |__| |__| |__| X |__| |__| |__| mm = mm²
Axila |__| |__| |__| X |__| |__| |__| mm = mm²

10.2. Área total tumoral clínica pós-quimioterapia: mm²

11. Resposta clínica: 1. 100% RC |__| | 2. ≥ 50% RP |__| | 3. DE |__| | 4. PROG |__| |

12. Cirurgia: 1. Sim |__| | 2. Não |__| | Data: ____/____/____

- ✍ Mastectomia radical modificada |__| |
- ✍ Mastectomia radical à Halsted |__| |
- ✍ Mastectomia Simples |__| |
- ✍ Quadrantectomia + Axilectomia |__| |

13. Anatomopatológico: Nº. do exame: _____ Data: ____/____/____

13.1. Tipo histológico: 1. Ductal invasivo |__| | 2. Ductal "in situ" |__| |
3. Ausência de neoplasia |__| |

13.2. Características Histopatológicas

- ✍ Grau histológico: 1. GH I |__| | 2. GH II |__| | 3. GH III |__| | 4. ign |__| |
- ✍ Grau nuclear: 1. GN 1 |__| | 2. GN 2 |__| | 3. GN 3 |__| | 4. ign |__| |
- ✍ Invasão angiolinfática: 1. presente |__| | 2. ausente |__| | 3. ign |__| |
- ✍ Invasão extra nodal: 1. presente |__| | 2. ausente |__| | 3. ign |__| |

13.3. Classificação Patológica – pTNM

- pT 1. pT0 |__| 2. pT1 |__| 3. pT2 |__| 4. pT3 |__|
 5. pT4a |__| 6. pT4b |__| 7. pT4c |__| 8. pT4d |__| 9. pTis |__|
- pN 1. pN0 |__| 2. pN1a |__| 3. pN1bi |__| 4. pN1bii |__|
 5. pN1biii |__| 6. pN1biv |__| 7. pN2 |__| 8. pNx |__|

13.4. Área tumoral patológica

Mama |__| |__| |__| X |__| |__| |__| mm = mm²
Axila |__| |__| |__| X |__| |__| |__| mm = mm²

13.5. Área total tumoral patológica: mm²

13.6. Receptores hormonais:

Nº. do exame.....

Data: ___/___/___

- Receptor de estrógeno 1. positivo |__| 2. negativo |__| 3. ign |__|
 Receptor de progesterona 1. positivo |__| 2. negativo |__| 3. ign |__|

13.7. Resposta Patológica – Classificação R (TNM – UICC)

1. RX |__| 2. RO |__| 3. R1 |__| 4. R2 |__|

9.5. ANEXO 5

CATEGORIZAÇÕES PARA O COEFICIENTE KAPPA

COEFICIENTE KAPPA	FORÇA DA CONCORDÂNCIA
Menos de zero	<i>poor</i> (pobre)
0.00 – 0.20	<i>slight</i> (desprezível)
0.21 – 0.40	<i>fair</i> (suave)
0.41 – 0.60	<i>moderate</i> (moderada)
0.61 – 0.80	<i>substantial</i> (substancial, grande)
0.81 – 1.00	<i>almost perfect</i> (quase perfeita)

Landis & KOCH,. (1977)

9.6. ANEXO 6

TABELA A₃

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A RESPOSTA
TUMORAL CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE**

RESPOSTA CLÍNICA	n	%
Completa	2	1,9
≥ 50%	52	49,0
Estacionária	45	42,5
Progressão	7	6,6
<i>Total</i>	<i>106</i>	<i>100,0</i>

9.7. ANEXO 7

Das 106 mulheres que foram tratadas com quimioterapia neo-adjuvante, 32 tinham doença estágio III_A (30,2%) e 74 (69,8%) III_B, sendo que 10 pacientes eram portadoras de carcinoma inflamatório da mama (TABELA A₄).

TABELA A₄

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS COM QUIMIOTERAPIA
NEO-ADJUVANTE SEGUNDO O ESTÁDIO DA DOENÇA (TNM)**

ESTÁDIO	T	N	n	%
III _A	T2	N2	2	1,9
	T3	N1	12	11,3
	T3	N2	18	17,0
III _B	T4a	N2	1	0,9
	T4b	N0	7	6,7
	T4b	N1	17	16,0
	T4b	N2	36	34,0
	T4c	N2	3	2,8
III _B Inflamatório	T4d	N0	1	0,9
	T4d	N1	4	3,8
	T4d	N2	5	4,7
<i>Total</i>			<i>106</i>	<i>100,0</i>

9.8. ANEXO 8

Resposta clínica à quimioterapia segundo a dose total acumulada do esquema e da antraciclina em mg

A dose total acumulada é a quantidade de droga administrada por ciclo, multiplicada pelo total do número de ciclos aplicados. Ao analisarmos a quantidade da dose total acumulada do esquema aplicado nas pacientes com estágio III_A e III_B, não encontramos diferença estatisticamente significativa quanto à resposta objetiva clínica (TABELA A₅). O mesmo resultado foi também encontrado quando avaliamos, isoladamente, a antraciclina (TABELA A₆).

TABELA A₅

RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B SEGUNDO A DOSE TOTAL ACUMULADA DO ESQUEMA

ESTÁDIO	RESPOSTA	n	DOSE TOTAL APLICADA (mg)			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	DP	MEDIANA	
III _A	Sim	19	4.744,66	1.340,32	4.890	0,83
	Não	13	4.840,62	1.013,84	4.725	
III _B	Sim	35	4.120,91	2.086,21	3.102	0,64
	Não	39	3.903,97	1.963,73	3.468	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

TABELA A₆

**RESPOSTA OBJETIVA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM
PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS III_A E III_B
CONSIDERANDO, APENAS, A DOSE TOTAL ACUMULADA DA ANTRACICLINA**

ESTÁDIO	RESPOSTA	n	DOSE TOTAL DA ANTRACICLINA APLICADA (mg)			p VALOR ^(a)
			MÉDIA	DP	MEDIANA	
III _A	Sim	19	265,18	63,59	255	0,79
	Não	13	263,69	68,04	255	
III _B	Sim	34*	280,41	58,43	270	0,45
	Não	35*	266,48	91,47	240	

^(a) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

* Foram desprezadas as pacientes que utilizaram a mitoxantrona

9.9. ANEXO 9

DISTRIBUIÇÃO DAS 8 PACIENTES QUE TIVERAM RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA SEGUNDO ALGUMAS CARACTERÍSTICAS ESTUDADAS

A resposta patológica completa foi encontrada em oito casos (7,84%), isto é, ausência da doença à macroscopia na peça cirúrgica, sendo que quatro deles (50%) apresentavam ausência de neoplasia também à microscopia, embora em um caso não tivesse sido realizado o esvaziamento ganglionar axilar. Todos os quatro casos tinham área tumoral inicial menor que 6.000mm², sendo que três deles pertenciam ao estágio III_A com tumores indiferenciados.

As pacientes que tiveram doença residual microscópica, todas pertenciam ao estágio III_B – não inflamatório e com exceção de um caso, todas tinham área tumoral inicial maior que 6.000mm².

Nas pacientes que tiveram resposta patológica completa à macroscopia, o número de ciclos aplicados variou de três a quatro ciclos, com exceção de um caso que recebeu seis ciclos e utilizou 81,39% da dose ideal da antraciclina. As demais sete pacientes receberam no mínimo 98% da dose calculada tanto do esquema como da antraciclina (TABELA A₇).

TABELA A₇**DISTRIBUIÇÃO DAS 8 PACIENTES QUE TIVERAM RESPOSTA
PATOLÓGICA COMPLETA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE
SEGUNDO ALGUMAS CARACTERÍSTICAS ESTUDADAS**

CARACTERÍSTICAS		MICRO Neg.	MICRO Pos.
Total de pacientes		4	4
Estádio	III _A	3	0
	III _B	1*	4*
Área tumoral inicial (mm ²)	< 6.000	4	1
	≥ 6.000	0	3
GH	I	0	0
	II	0	0
	III	3	2
	IGN	1	2
GN	1	0	0
	2	2	0
	3	0	2
	IGN	2	2
Ciclos	2 ou 3	2	1
	4 ou +	2	3
% Dose antraciclina	< 85%	0	1
	≥ 85%	4	3

Estádio III_B, não inflamatório

9.10. ANEXO 10

